Beiträge zur Kenntnis des Morphins.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der hohen philosophischen Fakultät (II. Sektion)

der Kgl. bayer. Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt im Mai 1911

von

Paul Kappelmeier

aus Amsterdam.

MÜNCHEN

Druck von Val. Höfling, Lämmerstrafse Nr. 1.

1911.

Beiträge zur Kenntnis des Morphins.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der hohen philosophischen Fakultät (II. Sektion)

der Kgl. bayer. Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt im Mai 1911

von

Paul Kappelmeier
aus Amsterdam.

ACAD. LUGD BAT. BIBL.

MÜNCHEN
Druck von Val. Höfling, Lämmerstrafse Nr. 1.
1911.

Meinen lieben Eltern
in aufrichtiger Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545816_0016

Vorliegende Arbeit wurde im chemischen Laboratorium der Akademie der Wissenschaften zu München ausgeführt.

Es sei mir gestattet, auch an dieser Stelle meinen hochverehrten Lehrern, Herrn Professor Dr. Heinrich Wieland, auf dessen Anregung und unter dessen liebenswürdiger, stets hilfsbereiter Leitung diese Arbeit entstand, sowie Seiner Exzellenz Herrn Geheimrat Professor Dr. Adolf Ritter von Baeyer für das meinen Studien entgegengebrachte Interesse meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Inhaltsverzeichnis.

Seite

Theoretischer Teil.

Die wichtigsten bisherigen Ergebnisse der Morphinforschung . . 9
Die oxydative Aufspaltung des Morphins 17
Versuche zur Darstellung eines isomeren Apomorphins . . . 24
Die „Vinylformel" für Morphin 26

Experimenteller Teil.

2-Nitrosomorphin 28
2-Aminomorphin 33
2-Nitrosoapomorphin 36
2-Aminoapomorphin 37
Diazomorphinanhydrid und 2-Oxymorphin; Versuche zur Darstellung des 2.3-Morphinchinons 38
Rückverwandlung des Aminomorphins in Morphin 42
2-Benzolazomorphin 43
Reduktion des Benzolazomorphins 46
2-Toluolazomorphin 47
2-Aminokodein 48
2-Oxykodein 49
Chinitrol des Morphins 50
Morphinsäure 54
Einwirkung von salpetriger Säure auf Kodein und Thebain . . 58
Weitere Versuche zur Oxydation des Morphins:
I. Kaliumpermanganat 58
II. Bleisuperoxyd 60
III. Salpetersäure 61
IV. Salpetrige Säure 61
Versuche zur Darstellung des isomeren Apomorphins . . . 63

Anhang.

Diäthylaminomorphid 68
Mono- und Dichloracetylmorphin 69
Monobenzolsulfosäureester des Morphins 70
Über den Wassergehalt des Morphins 70
Resultate der pharmakologischen Untersuchung 71

Theoretischer Teil.

Die wichtigsten bisherigen Ergebnisse der Morphinforschung.

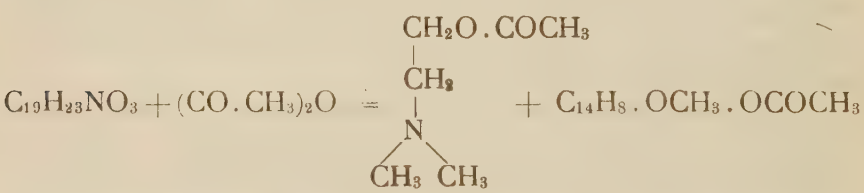
Trotz der grofsen Anzahl hervorragender Untersuchungen, die die letzten zwanzig Jahre über den Abbau der Morphiumalkaloide, Morphin, Kodein und Thebain, gebracht haben, ist doch bis heute die Frage nach der Konstitution dieser komplizierten Körper noch keineswegs vollständig aufgeklärt.

Das Morphin besitzt die Zusammensetzung $C_{17}H_{19}NO_3$, wie zuerst von Liebig, Regnault und Laurent[1]) festgestellt wurde. Von den drei Sauerstoffatomen ist eines als Phenolhydroxyl, eines als alkoholische Hydroxylgruppe und das dritte als sogenannter indifferenter Sauerstoff, also ätherartig gebunden[2]), vorhanden. Über die Bindungsweise des Stickstoffs im Morphin gab zuerst die Hofmannsche Abbaumethode durch erschöpfende Methylierung, wie A. W. v. Hofmann[3]) sie schon früher mit grofsem Erfolg beim Piperidin und Koniin angewandt hatte, Auskunft. Wenn man nach dieser Methode das Morphin überführt in Kodeinjodmethylat, so werden zwei Methylgruppen in das Molekül aufgenommen, und zwar eine an Stelle des Wasserstoffatoms des Phenolhydroxyls und eine, die als Jodmethyl an den Stickstoff addiert wird. Daraus ergibt sich, dafs der Stickstoff im Morphin tertiärer Natur ist. Grimaux[4]) erhielt durch Erwärmen des Kodeinjodmethylates mit Natronlauge als erstes Aufspaltungsprodukt die neue tertiäre Base Methylmorphi-

1) Journal de pharmacie (3) 14, 302.
2) Ber. 22, 1117.
3) Ber. 14, 494, 659, 705.
4) Compt. rend. 93, 591.

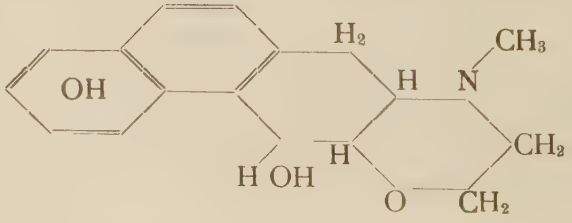
methin. Die weitere Aufspaltung in dieser Richtung durch Kochen des Methylmorphimethinjodmethylates mit Natronlauge lieferte Trimethylamin [5]) neben einem stickstofffreien Spaltstück, das bei der Destillation mit Zinkstaub Phenanthren ergab. Aus der Tatsache, dafs nicht schon aus dem Kodeinmethylhydroxyd in der Wärme Trimethylamin abgespalten wird, sondern erst aus dem Produkt der zweiten erschöpfenden Methylierung, geht mit Sicherheit hervor, dafs der Stickstoff im Morphin als Glied eines ringförmigen Komplexes enthalten ist. Ferner beweist das Entstehen von Trimethylamin als Spaltstück, dafs schon im Morphin eine Methylgruppe an den Stickstoff gebunden sein mufs.

Ein weiterer Schritt in der Erkenntnis der Konstitution des Morphins war die von Knorr aufgefundene Spaltung des Methylmorphinmethins in Methylmorphol, ein Oxymethoxyphenanthren, und Äthanoldimethylamin [6]) durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid in der Wärme. Selbstverständlich erhält man hierbei die Spaltstücke nicht in freier Form, sondern als Acetylderivate.



Methylmorphimethin | Acetyläthanoldimethylamin | Acetylmethylmorphol

Diese Spaltung, die nach K n o r r s damaliger Ansicht nur hydrolytischer Natur sein konnte, führte ihn zu einer Morphinformel, der sogenannten Oxazinformel [7]), in welcher der indifferente Sauerstoff als Bindeglied gedacht wurde zwischen dem Phenanthrenkern und dem Kohlenstoff der stickstoffhaltigen Seitenkette $-NCH_3.CH_2.CH_2-$:



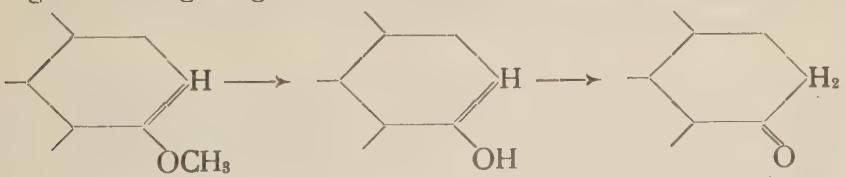
5) Ann. 222, 232; Ber. 22, 183.
6) Ber. 22, 1113.
7) Ber. 22, 1113; 27, 1144; 32, 742.

Über die Haftstellen der Sauerstoffatome im Morphin erhielt man erst Aufschluſs, als es Vongerichten gelang, die Konstitution des Morphols als 3.4-Dioxyphenanthren[8]) mit Sicherheit festzustellen. Desgleichen erkannte Freund[9]) im analogen Abbauprodukt des Thebains, im Thebaol, welches aus Thebainmethin durch Spaltung mit Essigsäureanhydrid neben Oxäthyldimethylamin hervorgeht, ein Oxydimethoxyphenanthren. Die Untersuchungen von Vongerichten und Freund fanden später eine glänzende Bestätigung in der Synthese beider Körper durch Robert Pschorr[10]).

Morphol

Thebaol

Doch war die Verwertung des beim Thebainabbau erhaltenen Resultates für die Beurteilung der Konstitution des Morphins erst möglich, als durch die Entdeckung des Kodeinons durch Knorr der Zusammenhang zwischen beiden Alkaloiden klargelegt wurde. Kodeinon, $C_{18}H_{19}NO_3$, bildet sich aus Kodein durch Oxydation der sekundären Alkoholgruppe zur Ketongruppe[11]). Da es sich vom Thebain, $C_{19}H_{21}NO_3$, in der Zusammensetzung nur unterscheidet durch einen Mindergehalt von CH_2 und ferner mit Salzsäure die gleichen Umwandlungsprodukte, Thebenin und Morphothebain[12]) liefert, wie dieses, betrachtete Knorr das Thebain als den Methyläther der Enolform des Kodeinons, eine Annahme, die durch die zwei Jahre später gelungene Überführung des Thebains in Kodeinon[13]) durch Verseifung eines Methoxyls und sofort erfolgende Umlagerung in die Ketoform die vollste Bestätigung fand:

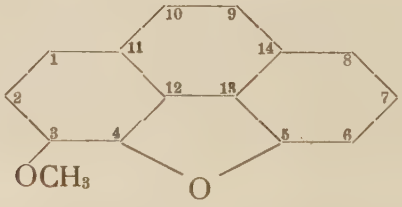


Thebain — Kodeinon

8) Ber. 31, 2924, 3198; 32, 1521; 33, 352.
9) Ber. 30, 1357.
10) Ber. 33, 1810, 1824; 35, 4400, 4410.
11) Ber. 36, 3067.
12) Ber. 36, 3077.
13) Ber. 39, 1409.

Unterdessen waren Knorr aber durch die Auffindung einiger weiterer interessanter Reaktionen Zweifel gekommen an der Richtigkeit seiner Oxazinhypothese. Es waren dies die Spaltung von Methylmorphimethin durch Natriumäthylat[14]) und von Thebain- und Kodeinonjodmethylat durch Alkohol[15]) in Phenanthrenderivat und Dimethylaminoäthyläther $(CH_3)_2N.CH_2.CH_2.OC_2H_5$. Dieser konnte nach Knorrs Ansicht weder primäres Spaltstück sein, noch sich durch Veresterung des Äthanoldimethylamins gebildet haben, sondern nur durch Anlagerung von Alkohol an ein primär gebildetes ungesättigtes Spaltstück, an Vinyldimethylamin, $CH_2=CH.N(CH_3)_2$, entstanden sein. In analoger Weise wäre dann die Bildung des Acetyläthanoldimethylamins bei der Spaltung des Methylmorphimethins durch Essigsäureanhydrid zu deuten durch Anlagerung von Essigsäure an die Vinylbase.

Dringender aber spricht gegen die Oxazinhypothese, dafs beim Abbau des Thebainons, eines durch Reduktion von Thebain, sowie auch aus Kodeinon, erhaltenen Ketons[16]), in dem von den drei Sauerstoffatomen zwei als Phenolhydroxyle vorliegen und das dritte als Ketonsauerstoff, also keines in ätherartiger Bindung vorhanden ist, trotzdem bei der Essigsäureanhydridspaltung der entsprechenden Methinbase Äthanoldimethylamin auftritt. Daraus geht deutlich hervor, dafs der indifferente Sauerstoff im Morphin nicht direkt beteiligt ist bei der Loslösung der Seitenkette und die Vermutung liegt sehr nahe, dafs dieses dritte Sauerstoffatom in den Morphiumalkaloiden bereits genau so gebunden ist, wie im Methylmorphenol,



das Vongerichten auffand als Spaltstück des β-Methylmorphimethins[17]), eines aus dem gewöhnlichen, dem α-Methylmorphimethin, durch Einwirkung von alkoholischem Kali in der Wärme entstehenden Isomeren.

---

14) Ber. 37, 3496.
15) Ber. 37, 3499, 3501.
16) Ber. 38, 3160, 3171.
17) Ber. 33, 358; 34, 2722.

Das Morphin leitet sich demnach ab vom 3,6-Dioxy-4,5-phenanthrylenoxyd:

Nachdem somit die Funktion der drei Sauerstoffatome im Morphin einwandfrei aufgeklärt war, galt die weitere Forschung der wichtigen Frage nach der Stellung der Gruppe $-NCH_3 . CH_2 . CH_2-$, die bei der Spaltung des α-Methylmorphimethins durch Essigsäureanhydrid als Oxäthyldimethylamin das Molekül verläfst.

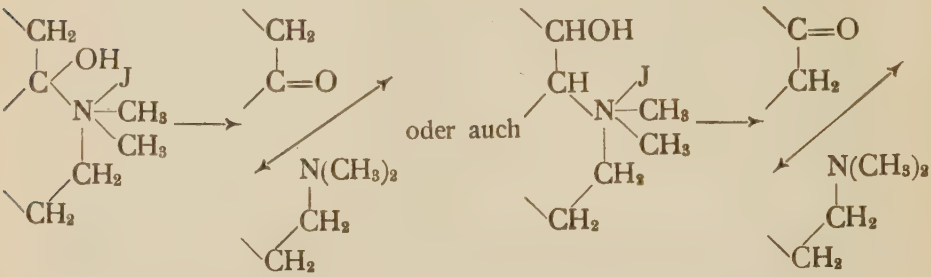
Die Haftstelle des Stickstoffs am Phenanthrenkern wurde erkannt durch die Bearbeitung des gleichzeitig mit dem Kodeinon durch Oxydation des Kodeins von Knorr[18]) erhaltenen Oxykodeins, $C_{18}H_{21}NO_4$. Dieses liefert beim Hofmannschen Abbau nicht, wie man erwarten könnte, ein Oxymethylmorphimethin, sondern eine Verbindung, die auf Grund ihrer Ketoneigenschaften[19]) als Ketodihydromethylmorphimethin anzusprechen ist. Der bei der Oxydation des Kodeins eingetretene Sauerstoff ist somit wohl im Oxykodein als Hydroxyl vorhanden, und zwar als alkoholische Hydroxylgruppe, nicht aber in der entsprechenden Methinbase und erscheint erst nach der Essigsäureanhydridspaltung wieder als Phenolhydroxyl[20]) an der Brücke des Phenanthrens; letzteres geht daraus hervor, dafs das auf diesem Wege erhaltene Diacetylmethyltrioxyphenanthren durch Oxydation mit Chromsäure Methylacetylmorpholchinon[21]) liefert. Dafs die neueingetretene Hydroxylgruppe des Oxykodeins alkoholische Eigenschaften besitzt, weist gleichzeitig darauf hin, dafs die Phenanthrenbrücke in den Morphiumalkaloiden hydriert ist.

Die Aufspaltung des Oxykodeinjodmethylates, die ganz analog ist der bekannten Toxinspaltung der Chinaalkaloide[22]), läfst sich

---

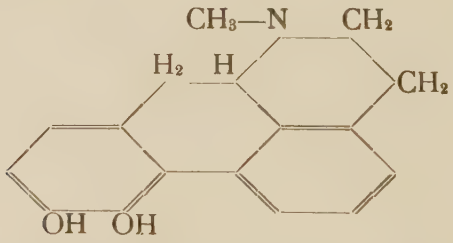
18) Ber. 36, 3067.
19) Ber. 40, 1980.
20) Ber. 39, 1414.
21) Ber. 39, 3252.
22) Ber. 28, 1056.

offenbar nur erklären durch die bei der Ablösung des Stickstoffs von der Phenanthrenbrücke erfolgende Umwandlung:



Es ist somit experimentell erwiesen, dafs der Stickstoff der Seitenkette in den Morphiumalkaloiden an der hydrierten Brücke des Phenanthrens haftet, also in 9 oder 10.

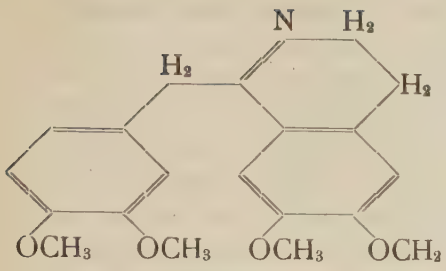
Ungefähr gleichzeitig mit den obigen Knorrschen Untersuchungen gelang es Pschorr, den Abbau des Apomorphins, welches aus Morphin durch Abspaltung von einem Molekül Wasser [23]) unter Einfluſs starker Mineralsäuren entsteht, vollständig durchzuführen [24]). Er erhielt dabei mit Hilfe des Hofmannschen Abbaus zum Schluſs eine 3.4-Dimethoxyphenanthren-8-karbonsäure, womit in Anbetracht der Ergebnisse des Oxykodeinabbaus die Annahme von Kohlenstoffatom 8 des Phenanthrens als Haftstelle für den Stickstoff beinahe zur Gewiſsheit wurde. Daraus ergab sich also nachfolgende Konstitution für Apomorphin:



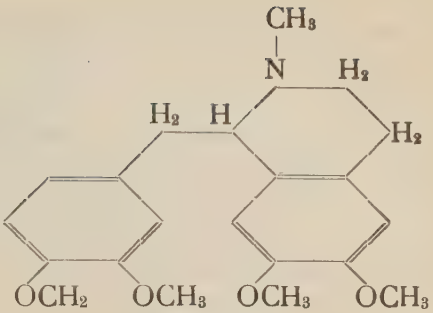
Auf Grund all dieser Resultate, sowie ferner in Analogie mit den Opiumalkaloiden Papaverin und Laudanosin, denen folgende Konstitution zukommt,

---

23) Ann. Spl. 7, 172; Ber. 4, 121.
24) Ber. 40, 1984.

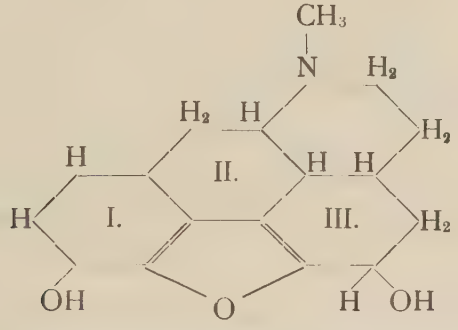


Papaverin



Laudanosin

stellte Pschorr nun eine neue, die sogenannte „Pyridinformel“ für Morphin[25]) auf:

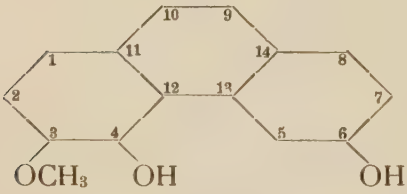


Obige Formel entbehrte natürlich noch des experimentellen Beweises für die Lage der Doppelbindung im Kern III, hatte aber immerhin einen grofsen Grad der Wahrscheinlichkeit für sich. Auch Knorr schlofs sich ihr an, und so schien die Frage nach der Konstitution des Morphins zum weitaus gröfsten Teil gelöst, bis vor nun wenigen Jahren Knorr und sein Mitarbeiter Hörlein durch die Untersuchung der Isomeren des Kodeins zu Resultaten gelangten, die mit der „Pyridinformel“ nicht in Einklang zu bringen sind.

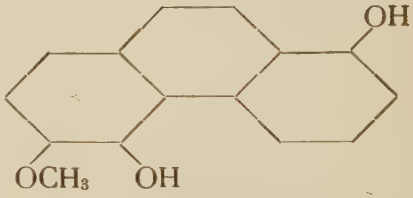
Sowohl Morphin, als auch Kodein kennt man beide in vier isomeren Formen, und zwar sind immer je zwei Isomere als Stereoisomere zu betrachten, während sich die beiden so entstehenden Paare von Isomeren durch verschiedene Struktur voneinander unterscheiden. Die Umwandlung des Kodeins in seine Isomeren kann auf verschiedene Arten erfolgen. Beispielsweise durch Ersatz der alkoholischen Hydroxylgruppe durch Halogen und Hydrolyse des

25) Ber. 35, 4377; 40, 1984.

so erhaltenen Chloro- und Bromokodids [26]), oder auch mitunter direkt bei Einwirkung verdünnter Mineralsäuren [27]). Bei den Kodeinen ergab die Untersuchung, dafs Kodein und Isokodein nur durch die räumlichen Anordnungen am asymmetrischen Kohlenstoffatom 6 verschieden sind, da die Oxydation bei beiden zum gleichen Kodeinon [28]) führt. Ebenso sind Pseudokodein und Allopseudokodein in struktureller Hinsicht gleichartig, denn beide liefern durch Oxydation ebenfalls ein gleiches Keton, das Pseudekodeinon [29]). Der Abbau des Pseudokodeinons [30]), bei dem als stickstofffreies Spaltstück 3-Methoxy-4.8-dioxyphenanthren auftrat, anstatt, wie beim Kodeinon [31]), 3-Methoxy-4.6-dioxyphenanthren,



aus Kodeinon



aus Pseudokodeinon

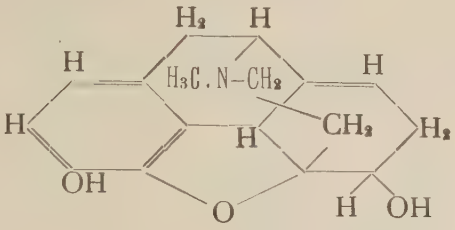
zeigte nun, dafs im Pseudokodeinon der Ketonsauerstoff in Stelle 8 des Phenanthrens haftet, folglich hier auch die Hydroxylgruppe des Pseudokodeins und Allopseudokodeins sich befindet. Bei der Überführung des Kodeins in Pseudo- und Allopseudokodein geht also eine Wanderung der Alkoholgruppe vor sich.

Da Knorr und Hörlein weiter zeigten, dafs sämtliche isomere Formen des Kodeins durch Reduktion der entsprechenden Chlorokodide in das gleiche Desoxykodein [32]) übergehen, ihnen somit auch das gleiche Kohlenstoff-Stickstoffskelett zugrundeliegen mufs, kann das Kohlenstoffatom 8 nicht mehr in Betracht kommen als Haftstelle für den Seitenring.

---

26) Journ. chem. Soc. 79, 576; Ber. 39, 4409; 40, 3844.
27) Ber. 40, 2032.
28) Ber. 40, 4889.
29) Ber. 40. 3844.
30) Ber. 40, 2032.
31) Ber. 37, 3501.
32) Ber. 40, 376; 3860.

Das Endergebnis dieser Arbeiten war die Aufstellung folgender Konstitutionsformel für Morphin [33]):



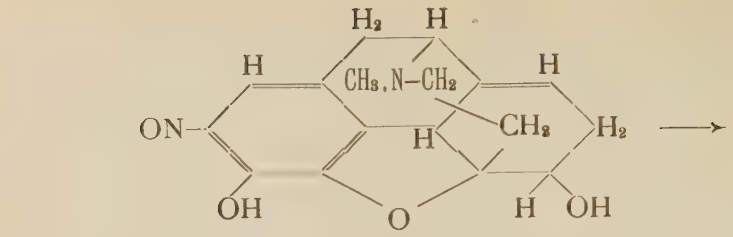
Den experimentellen Beweis für die Richtigkeit der Annahme von Stelle 5 als die lange gesuchte Haftstelle des Seitenringes konnten Knorr und Hörlein nicht erbringen. Diese merkwürdige Formel, mit einer in der ganzen organischen Chemie bisher ohne Analogie dastehenden Brückenbindung, findet, streng genommen, eine ihrer wesentlichsten Stützen nur in dem Umstande, dafs eben eine bessere Formulierung bisher nicht vorliegt; da, wie beide Forscher ausführlich nachweisen, sämtliche andere Möglichkeiten ausgeschlossen erscheinen, schliefsen sie auf das Kohlenstoffatom 5, als die Stelle, wo sich der Seitenring befinden soll.

Die oxydative Aufspaltung des Morphins.

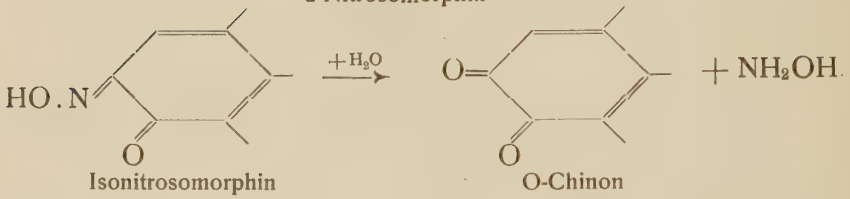
Die hier in Kürze wiedergegebenen Arbeiten zeigen, dafs die Konstitutionserforschung der Morphiumalkaloide sich bisher fast ausschliefslich nur des Hofmannschen Abbaus und der Spaltung der dadurch erhaltenen Methinbasen nach den von Knorr aufgefundenen Methoden bedient hat, wobei stets der heterocyclische Ring geöffnet wurde. Der Weg des oxydativen Abbaus, der bei zahlreichen anderen Alkaloiden unter Erhaltung der Stickstoffringe mit grofsem Erfolg Verwendung fand, blieb hier stets unberücksichtigt. Ich versuchte deshalb, in dieser Richtung hin neues Material zur Beurteilung der vorliegenden Frage zu erbringen.

Dabei beabsichtigte ich in erster Linie die Darstellung des 2-Nitrosomorphins, von dem aus sich theoretisch mehrere Möglichkeiten zur Aufspaltung des Benzolkernes I im Morphin ergeben. Beispielsweise erwartete ich, dafs durch Abspaltung von Hydroxylamin aus dieser Base sich das entsprechende 2.3-Orthochinon bilden würde:

33) Ber. 40, 3341 u. ff.

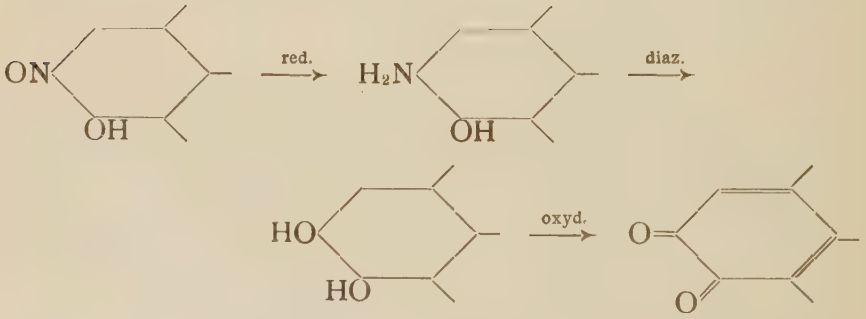


2-Nitrosomorphin



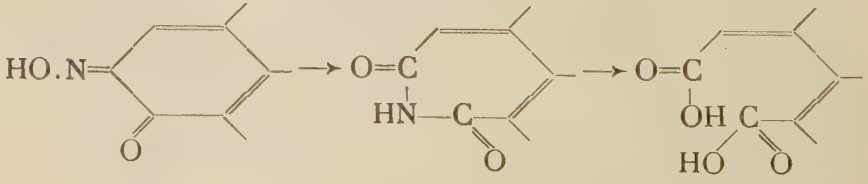
Isonitrosomorphin O-Chinon

Sollte letzteres auf diese Weise nicht darstellbar sein, so hoffte ich, es vielleicht durch Reduktion der Nitrosoverbindung, Umwandlung des gebildeten Aminomorphins in 2-Oxymorphin und Oxydation desselben zu gewinnen:



Dieses Chinon sollte mir dann als Ausgangspunkt dienen zur oxydativen Aufspaltung des Kernes I unter Erhaltung des heterocyclischen Ringes.

Ferner bot auch die Beckmannsche Umlagerung ein Mittel, durch das sich die Öffnung des Kernes I denken liefs, z. B. in folgender Art:



Allerdings ist eine derartige Aufspaltung eines Benzolkernes bisher noch nicht bekannt.

Da die Darstellung des Nitrosomorphins zu Beginn der Arbeit längere Zeit nicht gelingen wollte, versuchte ich nebenbei, durch Kuppelung des Morphins mit Diazobenzol und Reduktion des entstandenen Azofarbstoffes das 2-Aminomorphin und daraus weiter das 2.3-Orthochinon zu erhalten.

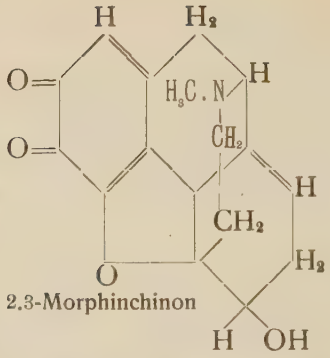
Nach zahlreichen Versuchen gelang es mir aber, beide Körper, sowohl Nitrosomorphin, als auch Benzolazomorphin, in gut charakterisierter Form zu isolieren. Durch Reduktion dieser Verbindungen erhielt ich in beiden Fällen das gleiche Aminomorphin, und zwar konnte, wie im experimentellen Teil dieser Arbeit näher ausgeführt ist, mit Sicherheit nachgewiesen werden, dafs die Aminogruppe in Stellung 2 haftet. Ich glaube deshalb, auch das gleiche für die Monohalogensubstitutionsprodukte des Kodeins, sowie für Nitro- und Acetokodein annehmen zu dürfen, entgegen der von Knorr[34]) ausgesprochenen Vermutung, dafs hier die Substituenten sich am Kohlenstoffatom 1 befänden. Die Überführung des Nitroso- und Aminomorphins in die entsprechenden Apomorphinderivate, sowie die Rückverwandlung des Aminomorphins in Morphin, zeigten, dafs der Morphinkomplex in beiden Verbindungen noch unverändert erhalten ist.

Die Versuche, durch Abspaltung von Hydroxylamin aus Nitrosomorphin zum Chinon zu gelangen, oder auf dem Wege der Beckmannschen Umlagerung eine Aufspaltung des Kernes I zu erreichen, brachten keinen Erfolg, vermutlich deshalb, weil Nitrosomorphin eben nicht als Isonitroverbindung reagiert. Desgleichen begegneten mir bei der Darstellung des 2-Oxymorphins grofse experimentelle Schwierigkeiten und es gelang mir trotz zahlreicher verschiedenartigster Versuche nicht, den Körper in reiner, einheitlicher Form zu erhalten. Auch die Bemühungen, um analog der Oxydation, die z. B. beim Paraaminophenol nahezu quantitativ zum Benzochinon führt, durch direkte Oxydation des Aminomorphins zum Chinon zu gelangen, bzw. durch sofort erfolgende oxydative Aufspaltung desselben ein neues Abbauprodukt des Morphins, eine Dikarbonsäure zu fassen, verliefen resultatlos.

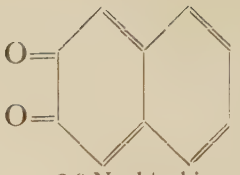
Betrachtet man das Morphin im Hinblick auf die Benzolkerne I und II als ein Naphtalinderivat, so stellt sich das von mir gesuchte o-Chinon als ein Abkömmling des 2.3-Naphtochinons dar:

---

34) Ber. 42, 3513.



2.3-Morphinchinon



2.3-Naphtochinon

Bekanntlich hat aber die Darstellung dieses Körpers stets grofse Schwierigkeiten bereitet und ist, bis auf eine einzige Ausnahme, wo ein kompliziertes Substitutionsprodukt[35]) erhalten wurde, bis jetzt niemals gelungen. Von diesem Gesichtspunkt aus beleuchtet, erscheint es auch erklärlich, weshalb ich bei meinen entsprechenden Versuchen auf so grofse Schwierigkeiten traf.

Während sich die einwandfreie Isolierung des 2-Oxymorphins nicht erzielen liefs, konnte ich beim Kodein das gleiche ohne gröfsere Schwierigkeiten erreichen. Ich ging dabei aus von dem schon lange bekannten Nitrokodein[36]), welches durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure Aminokodein liefert. Durch Diazotieren desselben und Verkochen der Diazolösung erhielt ich das 2-Oxykodein, das als Stellungsisomeres des von K n o r r entdeckten 9(10?)-Oxykodeins immerhin gewisses theoretisches Interesse beansprucht. Als Ausgangsmaterial zur Öffnung des Benzolkernes I dürfte es allerdings wohl kaum in Frage kommen.

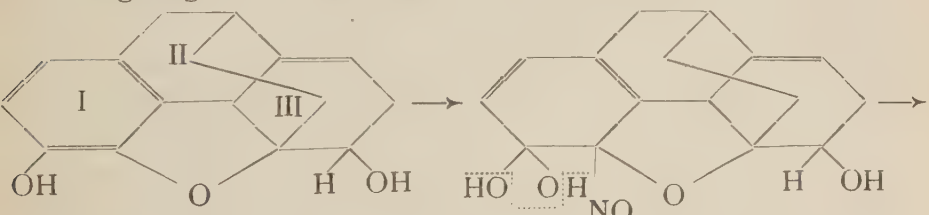
Indessen gelang es mir auf anderem Wege, die erste Phase des oxydativen Abbaus, die Öffnung des Ringes I des Morphins, durchzuführen, und zwar vermutlich mit Hilfe einer ähnlichen Aufspaltungsreaktion, wie Z i n c k e und A u w e r s[37]) sie in den letzten Jahren bei ihren Arbeiten über Chinitrole mehrfach beobachteten.

Unterwirft man eine wässerige Suspension von Morphin unter bestimmten Bedingungen der Einwirkung von nitrosen Gasen, so erhält man eine klare, orangerote Lösung, aus der sich anfangs Nitrosomorphin isolieren läfst. Nach längerem Stehen jedoch verschwindet dieses vollständig und es scheidet sich das prächtig kristallisierte, orangefarbige Nitrat einer Base $C_{17}H_{18}N_2O_6$ aus. Wird

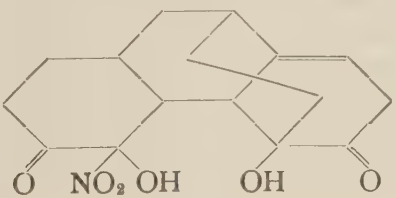
35) Ber. 42,3375.
36) Ann. 77, 358 (1851); Ber. 42, 3504.
37) Ber. 40, 679; 44, 176; Ann. 302, 162.

diese Verbindung mit wenig Wasser erwärmt, so löst sie sich vollständig unter deutlicher Entwicklung von Kohlensäure und Stickoxyd. Aus der Flüssigkeit, die dabei eine intensiv rotbraune Farbe annimmt, setzt sich beim Erkalten das nahezu farblose Nitrat einer Verbindung $C_{17}H_{19}NO_6$ in feinen Nädelchen ab.

Im Hinblick auf den komplizierten Bau des Morphinmoleküls, der bei einer derartigen Einwirkung a priori mehrere verschiedene Reaktionsverläufe möglich erscheinen läfst, kann natürlich noch wenig bestimmtes über die Natur dieser Vorgänge und die Konstitution der beiden neuen Verbindungen gesagt werden. Immerhin erscheint es mir zweifellos, dafs der Angriff auf das Morphinmolekül sich dabei in erster Linie am Kern I abspielt, da Kodein, welches sich vom Morphin ja lediglich durch die Veresterung des Phenolhydroxyls unterscheidet, gegen salpetrige Säure viel beständiger ist und auch Thebain davon weit schwerer angegriffen wird. Die naheliegende Vermutung, dafs das orangerote Nitrat, in dem ich eine chinitrolartige Verbindung erblicke, aus dem zuerst entstehenden Nitrosomorphin hervorgehe, hat sich als unhaltbar erwiesen, da es unter keiner Bedingung gelingen wollte, aus Nitrosomorphin auch nur die geringste Menge jenes interessanten Körpers zu erhalten. Vielmehr ist dieser zu betrachten als das Produkt einer Nebenreaktion, die gleichzeitig mit der Nitrosierung vor sich geht. Dafür spricht auch die Tatsache, dafs die Ausbeute niemals über 28—29% des verwendeten Morphins gebracht werden konnte. Auf Grund der Eigenschaften dieses Chinitrolnitrates, besonders der auffallend leichten Abspaltbarkeit von salpetriger Säure bei Einwirkung verdünnter Alkalien, im Gegensatz zum Nitrosomorphin, glaube ich, seine Bildung folgendermafsen formulieren zu dürfen:



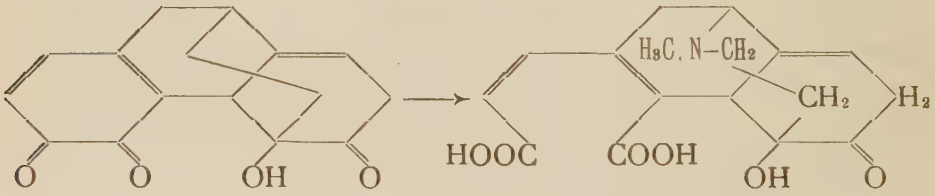
I. Morphin II.



III.

Durch Anlagerung von Salpetersäure an eine Doppelbindung des Kernes I bildet sich die Verbindung II, die unter Wasserabgabe am Kohlenstoffatom 3 und hydrolytischer Aufspaltung der Sauerstoffbrücke bei gleichzeitiger Oxydation der sekundären Alkoholgruppe zur Ketongruppe in Körper III übergeht. In erster Phase fände demnach eine ähnliche Reaktion statt, wie z. B. beim Übergang des Tetrabrom-o-kresols in Tetrabrommethylchinitrol[38]). Der indifferente Sauerstoff des Morphins übernimmt dabei die Funktion der zum Phenolhydroxyl in Orthostellung befindlichen Methylgruppe. Daſs dann fernerhin die Sauerstoffbrücke geöffnet wird, darf bei der Leichtigkeit, mit der diese Aufspaltung bei den Morphiumalkaloiden im allgemeinen vor sich geht, nicht wundern. Die Zusammensetzung der Verbindung deutet weiter auf den Verlust zweier Wasserstoffatome, der sich am zwanglosesten erklären läſst durch die Annahme einer Ketongruppe am Kohlenstoffatom 6 des Phenanthrenkernes.

Beim Kochen mit Wasser spaltet das Chinitrol salpetrige Säure ab und bildet vermutlich intermediär das Orthochinon,



Morphinsäure

das durch die salpetrige Säure oxydativ aufgespalten wird zur Dikarbonsäure $C_{17}H_{19}NO_6$. Für diese scheint mir der Name Morphinsäure vorläufig der zweckmäſsigste zu sein. Bisher ist diese Verbindung das erste, auf oxydativem Weg erhaltene Abbauprodukt des Morphins. Durch die Bildung eines Oxims konnte ich die beim Chinitrol bereits vermutete Anwesenheit einer Ketongruppe hier zur Gewiſsheit machen.

Natürlich lieſsen sich, ausgehend von der erwähnten empirischen Zusammensetzung des Chinitrols und der Morphinsäure, auch noch mehrere andere Interpretationen für deren Entstehung und Konstitution anführen, doch geht meines Erachtens obige Darstellung am ungezwungensten aus den experimentellen Ergebnissen her-

38) Ber. 40, 679.

vor, während sie gleichzeitig, was die Bildung des Chinitrols anbelangt, grofse Ähnlichkeit zeigt mit den Beobachtungen von Zincke und Auwers. Selbstredend mufs es einer weiteren ausführlichen Untersuchung der Morphinsäure vorbehalten bleiben, genaueres Licht über deren Konstitution zu verbreiten.

Fernerhin ist es für die Kenntnis der Reaktion zwischen salpetriger Säure und Morphin von Interesse, dafs ich durch Einleiten der abziehenden Gase in überschüssiges Barytwasser mit Sicherheit feststellen konnte, dafs sowohl Morphin als auch Nitrosomorphin durch salpetrige Säure zersetzt werden unter Abspaltung von Kohlensäure, womit also unbedingt die Öffnung von mindestens einem der Kohlenstoffringe verknüpft sein mufs. In der Tat erhielt ich aus den Mutterlaugen des Chinitrols eine farblose amorphe, jedoch ziemlich einheitlich erscheinende Substanz, deren Analyse auf das Nitrat einer Verbindung $C_{13}H_{13}NO_6$ zeigte.

Wie ich schon oben erwähnte, findet sich unter den zahlreichen Untersuchungen, die sich mit dem Abbau der Morphiumalkaloide beschäftigen, nicht eine einzige, in der durch Oxydation des Morphins ein gut charakterisiertes Abbauprodukt erhalten wurde. Der Hauptgrund für diese auffallende Tatsache ist wohl darin zu suchen, dafs, wie auch bereits Ach und Knorr in ihrer Publikation über Oxydationsprodukte des Kodeins [39]) erwähnen, das Morphin in seiner Eigenschaft als Phenol gegen die gebräuchlichen Oxydationsmittel äufserst empfindlich ist und infolgedessen bei der Oxydation des Morphins zuweitgehende Veränderungen stattfinden. Vielfach entsteht dabei in erster Phase durch Zusammentritt zweier Morphinmoleküle unter Verlust von zwei Wasserstoffatomen die Base $C_{34}H_{36}N_2O_6$, Pseudomorphin [40]).

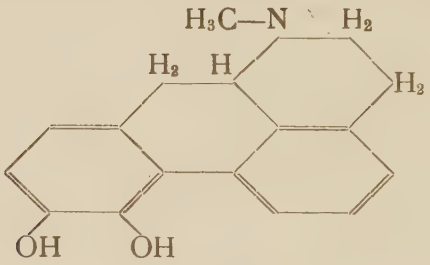
Trotzdem schien es mir von Interesse, nochmals Versuche in dieser Richtung anzustellen, da es ja doch am nächsten liegt, direkt durch Oxydation des Morphins dessen Aufspaltung zu bewerkstelligen, und zwar untersuchte ich aufser der Einwirkung von salpetriger Säure auf Morphin auch die Oxydation mit Kaliumpermanganat in der Kälte, mit Salpetersäure und mit Bleisuperoxyd. Es gelang mir aber trotz vieler Bemühungen nicht, auf diesem Wege befriedigende Ergebnisse zu erzielen. Bei der Behandlung mit Kaliumpermanganat konnte als einziges, scharf definiertes Oxydationspro-

39) Ber. 36, 3067.
40) Compt. rend. 148, 1681 (1909).

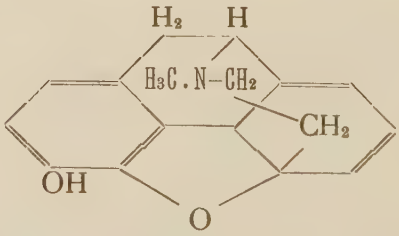
dukt nur Ammoniak nachgewiesen werden. Desgleichen trat bei der Einwirkung von Bleisuperoxyd Ammoniak oder Methylamin in deutlich merkbarer Menge auf.

Versuche zur Darstellung eines isomeren Apomorphins.

Ist die von Knorr aufgestellte Morphinformel richtig und findet demnach beim Übergang von Morphin in Apomorphin unter Einwirkung starker Mineralsäuren aufser der Öffnung der Sauerstoffbrücke auch eine Wanderung der Kohlenstoffhaftstelle des stickstoffhaltigen Seitenringes von 5 nach 8 statt, so läfst sich theoretisch eine isomere Form des Apomorphins denken, die sich vom Morphin nur durch den Mindergehalt eines Moleküls Wasser, nicht aber durch weitere konstitutive Verschiedenheiten unterscheidet. Während dem gewöhnlichen Apomorphin folgende Konstitution zukommt, wie ja Pschorr[41]) mit Bestimmtheit erwiesen hat,



müfste das Isomere in dieser Weise gebaut sein:



Bei dem grofsen Interesse, das diese Verbindung für unsere Kenntnisse der Morphinchemie beanspruchen würde, namentlich deshalb, weil dadurch erst der Konstitutionsunterschied zwischen Mor-

41) Ber. 40, 1984.

phin und Apomorphin[42]) endgültig festgestellt wäre, habe ich getrachtet, sie darzustellen durch Abspaltung von Chlorwasserstoff aus Chloromorphid, das bekanntlich aus Morphin durch Ersatz des alkoholischen Hydroxyls durch Chlor erhalten wird. Hierbei zeigte sich, wie mehrere frühere Forscher, beispielsweise Göhlich, bereits für Chlorokodid angeben, dafs auch im Chloromorphid das Halogen aufserordentlich fest gebunden ist. Göhlich[43]) hat durch Einwirkung alkalischer Agenzien auf Chlorokodid eine amorphe Base erhalten, die sich vom Kodein durch den Mindergehalt eines Moleküls Wasser unterscheidet, jedoch keine freie Hydroxylgruppe enthält und überhaupt nicht als Analogon des Apomorphins zu betrachten ist.

Da die Verwendung starker Alkalien wegen der grofsen Unbeständigkeit des Morphins gegen diese Reagenzien nicht in Frage kommen konnte, versuchte ich, durch Einwirkung von Chinolin, Dimethylanilin, Pyridin und Trimethylamin in der Wärme das Ziel zu erreichen. In den drei ersten Fällen trat, wie aus dem experimentellen Teil dieser Abhandlung näher zu ersehen ist, starke Farbstoffbildung auf; zwar wurde Salzsäure abgespalten, doch liefs sich aus der Reaktionsmasse kein einheitliches, halogenfreies Produkt isolieren. Bei Verwendung von Trimethylamin erhielt ich neben tiefgefärbten Schmieren lediglich ein Additionsprodukt dieser Base an Chloromorphid, ein Monochlormethylat des Dimethylaminomorphids. Da derartige quartäre Ammoniumsalze sich ebenfalls nur durch starke Alkalien zerlegen lassen, mufste auch dieser Weg wieder als aussichtslos verlassen werden.

Schliefslich habe ich noch einige neue Derivate des Morphins dargestellt, von denen ich besondere pharmakologische Wirkung erwartete, sowie auch zur Ermittelung der Rolle, die das sogenannte „Kristallwasser“ im Morphin spielt, einige Versuche unter-

---

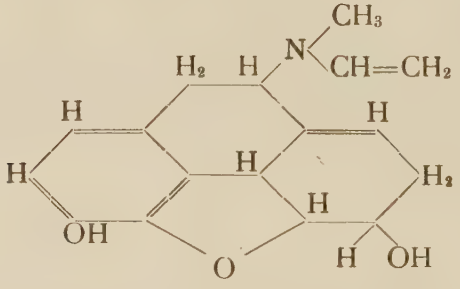
42) Bisher ergibt sich der Beweis für diese Verschiedenheit nur durch die Beobachtung, dafs sämtliche isomere Kodeine das gleiche Desoxykodein liefern, also das gleiche Kohlenstoff-Stickstoffskelett enthalten. Nach den Resultaten des Pseudokodeinonabbaus kann aber an diesem Skelett die Seitenkette nicht in Stelle 8 haften. Immerhin ist dieser Beweis kein ganz einwandfreier, da sehr wohl denkbar ist, dafs bei der Bildung des Desoxykodeins Umlagerungen stattfinden, dafs also möglicherweise Desoxykodein gar nicht mehr die strukturellen Grundlagen des Kodeins bzw. des Morphins besitzt.

43) Archiv d. Pharmazie 231, 235 (1893); Ber. 36, 1590; 40, 376.

nommen. Näheres darüber findet sich im Anhang zum experimentellen Teil.

Die „Vinylformel" für Morphin.

Wenn nun auch im Verlauf der hier geschilderten Untersuchungen noch kein wesentliches Material zur Beurteilung der Konstitution des Morphins zutage gefördert wurde, in ihnen vielmehr nur der Anfang zu neuen Aufspaltungen dieses interessanten Alkaloides zu erblicken ist, so möchte ich doch an dieser Stelle darauf hinweisen, dafs meines Erachtens folgende Formel für Morphin,



welche der merkwürdigen Brückenbindung der Knorrschen Vorstellungsweise entbehrt, ebenfalls mit allen experimentellen Ergebnissen gut in Einklang zu bringen ist. Diese Formel erklärt ferner besser, als ihre Vorläuferinnen, die leichte Bildung von Ammoniak bei Einwirkung gelinder Oxydationsmittel auf Morphin, sowie auch den auffallenden Gehalt der meisten Morphinderivate an einem Molekül „Kristallwasser", in der Weise, dafs sich an die Vinylgruppe Wasser addiert, jedoch bei höherer Temperatur leicht wieder abgegeben wird. Zwar deuten die Resultate des Hofmannschen Abbaus mit Sicherheit auf eine cyclische Bindung des Stickstoffs. Es läfst sich aber sehr wohl denken, dafs diese Bindung erst zustande kommt bei der Zerlegung der Alkaloidjodmethylate durch Natronlauge, wie ja auch Knorr bei der Bildung des Apomorphins eine Bindungsveränderung nach Stelle 8 hin annimmt.

Auch mit den Spaltungen des Thebain- und Kodeinonjodmethylates durch Alkohol[44]) steht diese „Vinylformel" in bestem

---

44) Ber. 37, 3499; 3501.

Einklang. Es erscheint mir sogar natürlicher, bei diesen Spaltungen nur eine einmalige Loslösung der Seitenkette anzunehmen, wie obige Formel diese verlangt, als eine doppelte Abspaltung derselben, wie sie nach Knorrs Auffassung stattfindet. Derartige Vinylamine sind bisher noch nicht isoliert worden, doch ist nach den Untersuchungen von Knorr[45]) über Chloräthyldimethylamin mit Bestimmtheit anzunehmen, dafs diese Basen an der Doppelbindung sehr zu Addition geneigt sein werden, also auch zur „Hydratbildung".

Jedenfalls hat diese Vorstellungsweise von vorneherein nicht weniger Wahrscheinlichkeit für sich, als die von Knorr bei der Bildung des Apomorphins und Morphothebains angenommenen merkwürdigen Umlagerungen[46]).

Eine Vinylgruppe findet sich bekanntlich auch beim Chinin und Cinchonin, wo sie allerdings nicht am Stickstoff haftet, sondern am Kohlenstoff eines Piperidinkernes.

---

45) Ber. 37, 3494; 3507.

46) Trotz alledem habe ich es aber für richtiger gehalten, mich in dieser Arbeit überall der gegenwärtig in der Literatur vorherrschenden Knorr'schen Formulierung zu bedienen, da noch kein genügendes experimentelles Beweismaterial zur Bekräftigung der „Vinylformel" vorliegt.

Experimenteller Teil.

2-Nitrosomorphin.

In der Literatur findet sich bisher nur eine einzige Angabe über Nitrosomorphin in einer Arbeit von E. L. Mayer[47]). Die genaue Nachprüfung des dort beschriebenen Versuches ergab jedoch, dafs der vom Verfasser durch Einleiten von salpetriger Säure in eine wässerige Suspension von Morphin erhaltene und auf Grund der Analysen als Nitrosomorphin, $C_{17}H_{18}NO_3 . NO . H_2O$, angesprochene Körper höchst wahrscheinlich unreines Morphinnitrit gewesen ist. Durch Versetzen einer wässerigen Lösung von Morphinchlorhydrat mit einigen Tropfen konzentrierter Natriumnitritlösung erhielt ich nach kurzem Stehen eine reichliche Ausscheidung von farblosen Kristallen von Morphinnitrit, welche die gleichen Eigenschaften zeigten, als das Mayersche Präparat: Die für Morphinsalze charakteristische schwarzblaue Eisenchloridreaktion, sowie Entwicklung von Stickoxyden beim Übergiefsen mit verdünnter Schwefelsäure, während reines Nitrosomorphin sich ganz anders verhält. Das in dieser Weise gewonnene Morphinnitrit ist stets verunreinigt durch etwas Chlorhydrat, von dem man es durch öfteres Umkristallisieren aus Wasser befreien kann.

Die Darstellung des Nitrosomorphins geschieht am besten auf folgende Art: 5 g Morphinchlorhydrat werden in 20 ccm Wasser suspendiert und unter Kühlung in einer schwachen Kältemischung (2—3 ° unter Null) salpetrige Säure eingeleitet, dargestellt aus Arsentrioxyd und Salpetersäure (D. 1,35). Die Flüssigkeit färbt sich so-

47) Ber. 4, 121.

fort gelb, dann allmählich orangerot, wobei das Morphinsalz gleichzeitig in Lösung geht. Schon bevor das Salz vollständig gelöst ist, beginnt die Abscheidung einer orangefarbigen Schmiere. Wenn diese in reichlicher Menge vorhanden ist, bzw. wenn die absorbierte Menge salpetrige Säure etwa 4 g beträgt, gibt man, ebenfalls unter schwacher Kühlung, 25 ccm Natronlauge (1 : 5) rasch zu unter tüchtigem Umschütteln. Die Flüssigkeit wird tiefrot unter lebhafter Entwicklung von Stickoxyd und nach wenigen Sekunden beginnt meistens schon die Abscheidung feiner roter Nädelchen. Nach kurzer Zeit ist die ganze Flüssigkeit zu einem dicken Kristallbrei erstarrt, der nach halbstündigem Stehen auf Eis scharf abgesaugt, mit absolutem Alkohol gewaschen und im Vakuum auf Ton über Schwefelsäure und Ätzkali getrocknet wird. Bei Verwendung von freiem Morphin als Ausgangsmaterial verläuft die Reaktion analog, jedoch werden bessere Ausbeuten erzielt, wenn man die Base erst wieder in das Chlorhydrat überführt: 5 g Morphin durch Erwärmen auf dem Wasserbad lösen in 10 ccm Wasser und 10 ccm verdünnter Salzsäure. Nach dem Erkalten 4—5 g salpetrige Säure einleiten und nachher 30—35 ccm 20 prozentiger Natronlauge hinzufügen. Die Ausbeuten schwanken zwischen 60 und 65 Prozent des verwendeten Morphins.

Das so erhaltene Nitrosomorphinnatrium ist verunreinigt durch geringe Beimengungen von Natriumnitrit und Natriumnitrat. In Wasser löst es sich ziemlich leicht, besonders beim Erwärmen, in Natronlauge sehr schwer. Aus dieser läfst es sich umkristallisieren. Besser eignet sich hierzu aber 90 prozentiger Alkohol. In absolutem Alkohol ist es schwer löslich. Das durch zweimaliges Umkristallisieren aus 90 prozentigem Alkohol gereinigte Präparat (Analysensubstanz) fängt beim Erhitzen im Schmelzpunktröhrchen bei ungefähr 220 ° an, sich dunkel zu färben, wird schliefslich tief braunschwarz, schmilzt oder sintert aber bei 300 ° noch nicht.

0,1913 g Subst.: 0,0387 g Na_2SO_4,
0,1749 g Subst.: 12,6 ccm N (16 °, 712 mm).

$C_{17}H_{18}N_2O_4Na \cdot H_2O$. Ber. Na 6,49. N 7,91.
Gef. Na 6,56. N 7,95.

Aus der wässerigen Lösung des Natriumsalzes fällt mit Silbernitrat ein schwerlösliches, voluminöses, rotes Silbersalz, das im trockenen Zustand ein fast schwarzes, nicht explosives Pulver darstellt, welches sich bei 181 °—182 ° unter Aufschäumen zersetzt. Frisch gefällt ist es in Ammoniak leicht löslich.

0,2436 g Subst.: 0,0827 g AgCl.

$C_{17}H_{18}N_2O_4$ Ag. Ber. Ag 25,65.
Gef. Ag 25,56.

Die Versuche, durch Einwirkung von Jodmethyl in ätherischer Lösung auf Nitrosomorphinsilber, bei gewöhnlicher Temperatur und im Einschlufsrohr bei 100° und bei 150°, oder durch Methylieren des Natrumsalzes in wässeriger und in alkoholischer Lösung mit Dimethylsulfat zum Nitrosokodein zu gelangen, ergaben kein positives Resultat; es trat meist überhaupt keine Reaktion ein.

Gibt man zur Suspension von 10 g Natriumsalz in 50 ccm Wasser unter kräftigem Umschütteln rasch 35 ccm doppeltnormal Salzsäure, so löst sich die Substanz zuerst, dann aber beginnt sofort die Abscheidung des zitronengelben Nitrosomorphinchlorhydrates, welches nach einiger Zeit abgesaugt und mit wenig verdünnter Salzsäure gewaschen wird. Ausbeute 6 g. Der Körper löst sich in Wasser, besonders in der Wärme, ziemlich leicht; in verdünnter Salzsäure ist er schwerer löslich. Das aus salzsäurehaltigem Wasser umkristallisierte Produkt färbt sich beim Erhitzen über 200° dunkel und schmilzt bei 248° unter Zersetzung.

0,1527 g Subst.: 0,0615 g AgCl,
0,1980 g Subst.: 13,4 ccm N (16°, 719 mm).

$C_{17}H_{18}N_2O_4$. HCl. Ber. HCl 10,28. N 7,98.
Gef. HCl 10,34. N 7,54.

Die wässerige Lösung des reinen Nitrosomorphinchlorhydrates macht aus Jodkaliumlösung kein Jod frei. Manche Nitrosoverbindungen zeigen bekanntlich diese Reaktion.

Gibt man zur Lösung des Chlorhydrates etwas überschüssiges Ammoniak und läfst einige Zeit stehen, so scheiden sich aus der Lösung schöne dunkelziegelrote Kristallblättchen aus, die bei etwa 150° sintern und sich bei 173°—174° zersetzen. Da diese Substanz beim Übergiefsen mit Natronlauge Ammoniak entwickelt, liegt in ihr nicht die freie Base, sondern das Nitrosomorphinammonium vor. Auch das Kaliumsalz, welches in gleicher Weise erhalten wird, bildet in Wasser schwer lösliche, rote Nädelchen.

Zur Gewinnung der freien Base kann man entweder das Chlorhydrat mit der berechneten Menge Ammoniak, oder das Natriumsalz mit der berechneten Menge Essigsäure zersetzen: 5 g Natriumsalz werden in wenig warmem Wasser gelöst und mit einer wässerigen

Lösung von 0,9 g Eisessig versetzt. Es fällt sofort ein dunkelroter, schmieriger Niederschlag aus, der durch Erwärmen und Reiben mit einem Glasstab bald kristallinisch wird: orangefarbige bis ziegelrote Kriställchen, die sich unter dem Mikroskop als hexagonale Täfelchen erweisen. Beim Erhitzen im Schmelzpunktröhrchen gibt die Substanz bei 175° Wasser ab, färbt sich über 200° langsam dunkel, schliefslich tiefbraun und schmilzt bei 225° bis 226° unter Zersetzung. In heifsem absoluten Alkohol löst sie sich leicht, geht aber schnell in eine isomere Form über, die in Alkohol auch bei Siedehitze nur schwer löslich ist. Beim Umkristallisieren mufs deshalb sehr rasch gearbeitet werden. Am besten trägt man die Substanz in überschüssigen heifsen Alkohol ein und filtriert sofort durch ein erwärmtes Filter. Aus dem Filtrat scheidet sich dann die neue Modifikation in Form feiner Nädelchen aus, die nach dem Trocknen im Vakuum bei 225°—226° unter Zersetzung schmelzen.

0,1277 g Subst. (bei gewöhnlicher Temperatur im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet): 0,2878 g CO_2, 0,0663 g H_2O;
0,1236 g Subst.: 0,2797 g CO_2, 0,0653 g H_2O;
0,1643 g Subst.: 11,4 ccm N (14°, 712 mm);
0,1965 g Subst.: 14,2 ccm N (17°, 716 mm).

$C_{17}H_{18}N_2O_4 . H_2O$. Ber. C 61,44. H 6,02. N 8,43.
Gef. C 61,47. 61,72. H 5,80. 5,91. N 7,71, 7,99.

Die Stickstoffbestimmungen ergaben stets zu niedrige Resultate, da die Substanz äufserst schwer verbrennt, wie leicht ersichtlich ist, wenn man eine kleine Probe derselben auf dem Platinblech erhitzt[48]).

Das Produkt ist in Wasser, sowie in den gebräuchlichen, organischen Solventien: Alkohol, Amylalkohol, Äther, Ligroin, Benzol, Chloroform etc. nur sehr schwer bzw. gar nicht löslich. Nur in Xylol löst es sich in der Hitze verhältnismäfsig leicht auf. In Alkalien ist es mit blutroter, in Säure mit gelber Farbe löslich unter Bildung der entsprechenden Salze.

---

48) Infolge ihres Mindergehaltes an Wasserstoff legen die Analysenergebnisse die Vermutung nahe, ob in der betreffenden Base nicht vielleicht Nitromorphin vorliegt. Doch ist dies nicht möglich, da 25 g des Natriumsalzes zur vollständigen Reduktion nur 14 g Zinn verbrauchen unter Bildung von hauptsächlich Zinnchlorür und die gleiche Menge Nitromorphinnatrium unter dieser Bedingung ungefähr 23—24 g Zinn beansprucht. (Siehe auch Aminomorphin.)

Die Alkalisalze des Nitrosomorphins geben mit Eisenchlorid in wässeriger Lösung eine dunkelgrüne Färbung, die auf Zusatz von Salzsäure wieder verschwindet. Bei der Untersuchung des Nitrosomorphins nach der Liebermannschen Reaktion tritt in der Kälte keine sichtbare Wirkung ein, beim Erwärmen der Substanz mit Phenylschwefelsäure nimmt die Flüssigkeit eine kirschrote Farbe an, die mit Natronlauge in schmutzigbraun übergeht. Durch Alkalien wird Nitrosomorphin auch bei längerem Kochen nicht verändert. Da mit Sicherheit anzunehmen ist, dafs im Nitrosomorphin die Nitrosogruppe in Stellung 2 am Phenanthrenkern haftet (o-Aminophenolreaktion des Aminomorphins und Bildung des Diazoanhydrids), geht aus dieser Alkalibeständigkeit hervor, dafs es dieser Teil des Moleküls, und zwar die Stelle 2 des Phenanthrenkernes ist, der das Morphin so unbeständig gegen Alkalien macht.

Aus der wässerigen Lösung des Nitrosomorphinchlorhydrates fällt mit Pikrinsäure das gelbe Pikrat in amorpher Form; beim Erwärmen löst sich der Niederschlag, scheidet sich aber bei langsamem Abkühlen (eventuell längere Zeit stehen lassen, wenn auch jetzt wieder eine amorphe Fällung eintritt) in feinen Kriställchen aus, die unter dem Mikroskop als schöne, sternförmig gruppierte Nadeln erscheinen, die nach vorausgegangener Dunkelfärbung bei 258 ° unter Zersetzung schmelzen.

Nitrosomorphin reduziert ammoniakalische Silberlösung und Fehlingsches Reagenz weder in der Kälte noch in der Hitze. Eisenchlorid ruft in der wässerigen Lösung des Nitrosomorphinchlorhydrats keine Färbung hervor. Löst man Nitrosomorphinchlorhydrat in wenig warmem Wasser, so scheiden sich beim Abkühlen wieder feine gelbe Nädelchen ab. Läfst man diese, ohne abzusaugen, mit der Mutterlauge zusammen längere Zeit (einige Tage) bei gewöhnlicher Temperatur stehen, so gehen sie allmählich über in orangefarbige, bis zu 1 mm grofse, rhomboederförmige Kristalle; die zuerst vorhandene Substanz verschwindet dabei vollständig. Nach dem Absaugen, Waschen und Trocknen im Exsiccator haben jedoch diese Kristalle ihre anfängliche Struktur verloren und liegt wieder ein fein kristallinisches Pulver vor, welches leicht als reines Nitrosomorphinchlorhydrat zu identifizieren ist, sowohl durch die zitronengelbe Farbe, als auch besonders durch die sofortige Bildung des roten Natriumsalzes beim Versetzen mit etwas Natronlauge. Diese Reaktion ist überhaupt die zuverlässigste Prüfung auf Nitrosomorphin. Anscheinend ist also das Nitrosomorphinchlorhydrat, wie auch

die freie Base, dimorph. Meine Beobachtungen beim Natriumsalz lassen Dimorphie hier zwar sehr wahrscheinlich, aber nicht absolut sicher erscheinen. Der Schmelzpunkt des über die orangefarbige Modifikation erhaltenen Nitrosomorphinchlorhydrates (279 °) ist nicht der gleiche, wie der früher beobachtete (248 °).

Die Frage, ob hier eine isomorphe Form vorliegt, habe ich nicht weiter untersucht.

Durch Reduktion des Nitrosomorphins mit Zinn in salzsaurer Lösung gelangt man zur entsprechenden Aminoverbindung. Versetzt man aber die wässerige Lösung des reinen Nitrosomorphinchlorhydrates mit sehr wenig Zinkstaub, so bildet sich zuerst eine tiefrote Flüssigkeit, vermutlich Azo- oder Azoxymorphin enthaltend (als Zwischenphase tritt vielleicht β-Morphylhydroxylamin auf), die bei Zugabe von mehr Zinkstaub vollständig entfärbt wird.

Zum Schlufs sei hier auch noch angeführt, dafs die Einwirkung von salpetriger Säure dienen kann zum Nachweis sehr geringer Mengen Morphin. Versetzt man eine wässerige Lösung von salzsaurem Morphin mit einigen Tropfen verdünnter Salzsäure und gibt unter Kühlung etwas Natriumnitrit hinzu, so entsteht auch in starker Verdünnung eine noch deutlich sichtbare Gelbfärbung, die auf Zusatz von Natronlauge in Orangerot übergeht. Die Reaktion ist sehr empfindlich.

2-Aminomorphin.

In einem Rundkolben werden 25 g des feingepulverten, rohen Nitrosomorphinnatriums in 50 ccm Wasser suspendiert, dann 70 ccm verdünnte Salzsäure zugegeben und sofort durch halbstündiges Evakuieren, unter Anwendung einer Kapillare, die aus dem beigemengten Natriumnitrit entstandenen nitrosen Gase entfernt. Hierauf gibt man noch 120 ccm starke Salzsäure und nach und nach 30 g granuliertes Zinn[49]) zu unter Erwärmen auf dem Wasserbad. Das vorher ausgeschiedene Nitrosomorphinchlorhydrat geht dabei vollständig in Lösung und man erhält eine mehr oder weniger stark gelbbraun gefärbte Flüssigkeit, aus der sich nach dem Abgiefsen von ungelöst gebliebenem Zinn beim Abkühlen das gut kristallisierende Zinnchlorürdoppelsalz des Aminomorphins in reichlicher Menge ausscheidet. Nach mehrstündigem Stehen auf Eis wird es scharf abgesaugt, mit sehr wenig verdünnter Salzsäure gewaschen und im

49) Davon werden nur etwa 14 g verbraucht; siehe auch Anm. Seite 31.

6—8 fachen Volumen Wasser, worin es sich beim Erwärmen leicht löst, aufgenommen. In die noch warme Flüssigkeit wird mehrere Stunden lang Schwefelwasserstoff eingeleitet, dann vom ausgeschiedenen Zinnsulfür abfiltriert, dieses mit heifsem Wasser in einer Kasserole gründlich gewaschen, da es noch ziemlich viel salzsaures Aminomorphin enthält, wieder filtriert und die vereinigten Filtrate im Vakuum bei 60—70° zur Trockene eingedampft. Zur Beschleunigung des Abdampfens ist es zweckmäfsig, zwischen Pumpe und Rundkolben einen Wasserkühler einzuschalten. Meistens ist der so erhaltene Rückstand schon ganz frei von Zinn; wenn nicht, so mufs dieses nochmals in gleicher Weise abgeschieden werden. Man erhält auf diese Art fast ganz reines Aminomorphinchlorhydrat, welches beim Anreihen mit heifsem absoluten Alkohol ein schön kristallisierendes, beinahe farbloses Präparat liefert, das nach vorangegangener Dunkelfärbung bei 303° unter Zersetzung schmilzt. Die Ausbeute beträgt 42 g aus drei Portionen von je 25 g Nitrosomorphinnatrium. Durch Verarbeiten der Mutterlaugen des Zinnchlorürdoppelsalzes wird in gleicher Weise ein Rückstand gewonnen, hauptsächlich bestehend aus Kochsalz und Aminomorphinchlorhydrat, aus dessen wässeriger Lösung man beim Versetzen mit Ammoniak noch ungefähr 5 g kristallisiertes Aminomorphin erhält.

Das Aminomorphinchlorhydrat ist in Wasser leicht löslich, die Lösung reagiert sauer. In Alkohol löst es sich in der Kälte nur schwer, in der Wärme besser. Die Chlorbestimmung der aus Alkohol kristallisiert erhaltenen Substanz (feine, farblose, prismatische Nädelchen) zeigte, dafs im Aminomorphin eine zweisäurige Base vorliegt.

0,1818 g Subst.: 0,1402 g AgCl.

$C_{17}H_{20}N_2O_3 . 2\,HCl$. Ber. HCl 19,61.
Gef. HCl 19,57.

Eine zwanzigprozentige wässerige Lösung von salzsaurem Aminomorphin dreht im 1 dm-Rhr -18^0; daraus berechnet sich für die spezifische Drehung:

$$[\alpha]_D^{20^0} = \frac{-18^0}{1.0{,}2} = -90^0.$$

Eisenchlorid ruft in der wässerigen Lösung des Aminomorphinchlorhydrates im ersten Moment eine violette Färbung hervor, die sehr rasch in Braungrün übergeht. Ammoniakalische Silber-

lösung wird schon in der Kälte, Fehlingsches Reagenz in der Wärme reduziert. Pikrinsäure fällt einen amorphen Niederschlag, der sich aus heifsem Wasser umkristallisieren läfst und dann in Form feiner gelber Nadeln erhalten wird, die bei ungefähr 170° zu sintern beginnen und bei 172° unter Zersetzung schmelzen.

Ammoniak und ebenso Natriumkarbonat scheiden aus der Lösung des Aminomorphinchlorhydrates nach einigen Sekunden die freie Base in schön kristallisierter Form aus. Durch Reiben mit einem Glasstab wird die Abscheidung wesentlich beschleunigt. Die frisch gefällte Base läfst sich aus der zehnfachen Menge heifsem absoluten Alkohol umkristallisieren. Es mufs aber dabei, wie beim Umkristallisieren des Nitrosomorphins, sehr schnell gearbeitet werden, da sich bald eine in Alkohol nur mehr schwer lösliche Modifikation bildet (Analysensubstanz). Beide Präparate stellen schön ausgebildete quadratische Täfelchen dar, die nach vorangegangener Dunkelfärbung bei 258° unter Zersetzung schmelzen. Mitunter zeigt das frischgefällte, nicht aus Alkohol umkristallisierte Aminomorphin einen bedeutend niedrigeren Zersetzungspunkt (170°—180°, schwankend), vielleicht weil Hydrate vorliegen.

0,1740 g Subst.: 0,4096 g CO_2, 0,1110 g H_2O (im Vakuum bei gewöhnlicher Temperatur bis zur Gewichtskonstanz getrocknet)

0,1822 g Subst.: 15,4 ccm N (17°, 693 mm).

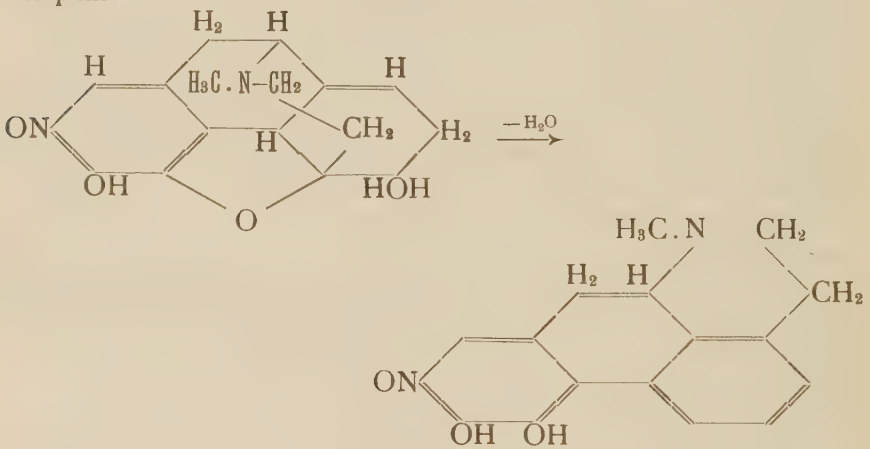
$C_{17}H_{20}N_2O_3 . H_2O$. Ber. C 64,15. H 6,91. N 8,80.
Gef. C 64,20. H 7,13. N 9,04.

Aminomorphin ist in Wasser unlöslich, ebenso in Benzol, Äther, Ligroin, Chloroform. In Amylalkohol löst es sich beim Erwärmen in geringer Menge. In Soda und in Ammoniak ist die Base unlöslich; in Natronlauge löst sie sich sofort zu einer schwachgelben Flüssigkeit, die sich beim Stehen an der Luft infolge von Zersetzung braun färbt. Diese Reaktion, sowie das Verhalten gegen ammoniakalische Silberlösung und Fehlingsche Lösung, machen es wahrscheinlich, dafs im Aminomorphin ein Ortho-aminophenol vorliegt, und zwar mit der Aminogruppe am Kohlenstoffatom 2. Ein 1-Aminomorphin, also ein Meta-aminophenol, wäre nicht so leicht oxydierbar und ein Para-aminophenol, oder auch eine Orthoverbindung mit der Aminogruppe in Stellung 4 des Phenanthrens, sind, nach den Resultaten der bisherigen Untersuchungen über die Konstitution der Morphiumalkaloide, nicht denkbar.

Die wässerige Lösung läfst sich mit Natriumnitrit diazotieren und kuppelt dann mit alkalischer β-Naphtollösung unter Bildung eines schwer löslichen, schön violetten Azofarbstoffes. (Zuverlässigste Reaktion auf Aminomorphin.)

2-Nitrosoapomorphin.

Von grofser Bedeutung für den Konstitutionsbeweis der beiden oben beschriebenen Morphinderivate, des Nitroso- und des Aminomorphins, ist die Tatsache, dafs beide Körper beim Erhitzen mit Salzsäure im Einschlufsrohr übergehen in die entsprechenden Apomorphinderivate, analog der Umwandlung des Morphins in Apomorphin:



Erhitzt man 2 g Nitrosomorphinchlorhydrat mit 4 ccm 30 proz. Salzsäure fünf Viertelstunden lang im Einschlufsrohr auf 145°, so hinterbleibt nach dem Erkalten eine tiefgefärbte Flüssigkeit, in der ein hellbrauner Körper suspendiert ist. Dieser wird abfiltriert und aus wenig heifsem Wasser umkristallisiert, wodurch man 0,5 bis 0,6 g reines Nitrosoapomorphinchlorhydrat in Form feiner, gelbgrüner Nädelchen erhält, die sich nach dem Trocknen meist filzig anfühlen und schönen Seidenglanz besitzen.

0,1405 g Subst.: 0,0584 g AgCl (nach Carius).

$C_{17}H_{16}N_2O_3 . HCl$. Ber. HCl 10,84.
Gef. HCl 10,57.

Die Substanz fängt bei ungefähr 200° an, sich langsam dunkler, schliefslich schwarz zu färben, schmilzt aber bei 350° noch nicht.

In kaltem Wasser ist sie nur wenig, in heifsem leicht löslich. In absolutem Alkohol und in Äther ist sie, auch in der Wärme, unlöslich. Die wässerige Lösung des Körpers gibt mit Eisenchlorid eine intensiv grünbraune Färbung. Sie reduziert ammoniakalische Silberlösung schon in der Kälte sofort, im Gegensatz zum Nitrosomorphin. Fehlingsches Reagenz dagegen wird auch bei Siedehitze nicht angegriffen.

Aus der wässerigen Suspension des Chlorhydrates scheidet sich auf Zusatz von festem Natriumbikarbonat unter Kohlensäureentwicklung das freie Nitrosoapomorphin als schön blutrotes Pulver aus. Die freie Base ist in Wasser vollständig unlöslich, ebenso in Äther. In Äthyl- und Amylalkohol löst sie sich in der Wärme verhältnismäfsig leicht. Die aus absolutem Alkohol umkristallisierte Substanz stellt feine rote Nädelchen dar, die bei 300° noch nicht schmelzen.

0,1362 g Subst.: 0,3241 g CO_2, 0,0680 g H_2O,
0,1145 g Subst.: 8,8 ccm N (17°, 728 mm).

$C_{17}H_{16}N_2O_3 . H_2O$. Ber. C 64,96. H 5,73. N 8,91.
Gef. C 64,90. H 5,58. N 8,70.

Das durch Abfiltrieren und Auswaschen von Natriumbikarbonat befreite Rohprodukt löst sich in verdünnter Sodalösung langsam, bei schwachem Erwärmen im Wasserbad sofort, zu einer intensiv braunrot gefärbten Flüssigkeit, aus der nach dem Erkalten durch Zusatz von Natriumbikarbonat wieder die freie Base gefällt wird. In Ammoniak löst sich Nitrosoapomorphin zu einer braunroten, in Natronlauge zu einer tief violetten, grün tingierenden Flüssigkeit.

Aus der wässerigen Lösung des Chlorhydrates fällt Pikrinsäure ein schwer lösliches, amorphes Pikrat, welches nicht kristallisiert erhalten wurde.

2-Aminoapomorphin.

Zur Darstellung des Aminoapomorphins werden 3 g Aminomorphinchlorhydrat mit 10 ccm 30 prozentiger Salzsäure anderthalb Stunden lang im Einschlufsrohr auf 130° erhitzt. Nach dem Erkalten findet man das Rohr reichlich durchsetzt mit farblosen, warzenförmig gruppierten Nadeln von Aminomorphinchlorhydrat, die durch Absaugen auf einem gehärteten Filter von der braunen Mutterlauge getrennt und erst mit wenig verdünnter Salzsäure, dann mit etwas absolutem Alkohol gewaschen werden. Die Ausbeute beträgt 1,4 g.

In Wasser löst sich die Substanz leicht, in starker Salzsäure ist sie beinahe unlöslich. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser, dem etwas Salzsäure zugesetzt wurde, erhält man sie in analysenreinem Zustand, als weiches, verfilztes, farbloses Kristallgefüge.

0,1811 g Subst.: (im Vakuum über Ätzkali und Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz getrocknet) 0,3797 g CO_2, 0,0898 g H_2O,
0,1752 g Subst.: 13,4 ccm N (21 ° ,702 mm),
0,1744 g Subst.: 0,1391 g AgCl (nach Carius).

$C_{17}H_{18}N_2O_2 . 2\,HCl$. Ber. C 57,46. H 5,63. N 7,88. HCl 20,56.
Gef. C 57,31. H 5,45. N 8,16. HCl 20,28.

Das salzsaure Aminoapomorphin färbt sich beim Erhitzen tief dunkel und schmilzt unscharf zwischen 260 ° und 265 °.

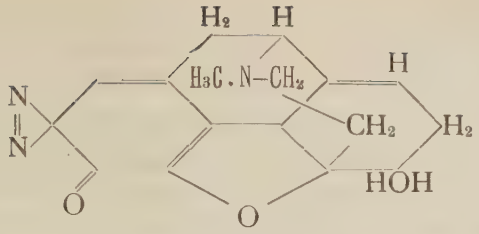
Die neutrale wässerige Lösung reduziert Silbernitrat schon in der Kälte sofort, Fehlingsche Lösung erst beim Kochen. Eisenchlorid erzeugt im ersten Moment eine tiefviolette Färbung, die bald in Olivgrün übergeht.

Aus der wässerigen Lösung des Chlorhydrates fällt mit Natriumbikarbonat oder Ammoniak die freie Base als schneeweifser, amorpher Niederschlag aus, der sich aber infolge von Oxydation sofort violett färbt. In Äther ist die Base ziemlich leicht löslich. In Natronlauge, Soda und Ammoniak löst sie sich in frisch gefälltem Zustand spielend leicht auf. Wenn die Lösung in Soda oder Ammoniak unter Luftzutritt fest geschüttelt wird, so scheidet sich bald ein amorpher violetter Körper aus (Chinonimin?). Die Lösung in Natronlauge färbt sich beim Schütteln erst schön violett, dann bald schmutzig braun, ohne dafs sich aber etwas ausscheidet.

Es gelang nicht, das Aminoapomorphin in kristallisierter Form darzustellen. Auch das sehr schwer in Wasser lösliche Pikrat konnte auf keine Weise zum Kristallisieren gebracht werden.

Diazomorphinanhydrid und 2-Oxymorphin; Versuche zur Darstellung des 2.3-Morphinchinons.

Die Versuche, durch Diazotieren des Aminomorphins in wässeriger Lösung mit Natriumnitrit und Verkochen der Diazoverbindung zum entsprechenden Brenzkatechinderivat, dem Oxymorphin, zu gelangen, führten zu keinem befriedigenden Ergebnis. Man erhält beim Diazotieren des 2-Aminomorphins, infolge der Bildung eines Diazoanhydrids, eine orangefarbige Flüssigkeit, die sich beim Erwärmen tief rotbraun färbt.



Die Stickstoffentwicklung geht dabei nur verhältnismäfsig langsam vor sich. Durch Zugabe einer geringen Menge von feinverteiltem Kupferpulver wird die Zersetzung zwar wesentlich beschleunigt, doch zeigt sich das Auftreten der starken Färbung, die vermutlich von der Bildung einer Diazoaminoverbindung herrührt, nach wie vor in gleicher Weise. Die im Vakuum über Schwefelsäure und Kali eingedampfte Flüssigkeit hinterläfst einen amorphen, tiefgefärbten Rückstand, der wohl die vom Oxymorphin zu erwartende starke Reduktionsfähigkeit gegen ammoniakalische Silberlösung und Fehlingsche Lösung besitzt — zwei Reaktionen, die übrigens auch das Aminomorphin zeigt — aus dem aber bisher auf keine Weise, weder durch Kristallisationsversuche, noch durch verschiedene Fällungsreaktionen, irgend eine gut charakterisierte Substanz gewonnen werden konnte. Pikrinsäure fällt aus der wässerigen Lösung einen orangefarbigen, amorphen Niederschlag, nach der Reduktion mit Zink und Essigsäure, die zu einer fast farblosen Flüssigkeit führt, ein hellgelbes, ebenfalls amorphes Pikrat. Das aus der alkoholischen Lösung durch Äther gefällte Produkt kuppelt nicht.

Da auch die Diazotierung des Aminomorphins durch salpetrige Säure (aus Arsentrioxyd und Salpetersäure vom spezifischen Gewicht 1,35) in wässeriger Lösung unter guter Kühlung resultatlos verlief, wurde getrachtet, durch Isolierung des oben erwähnten Diazoanhydrids das Ziel zu erreichen. Zu seiner Darstellung erwies sich folgende Methode als die günstigste:

1 g Aminomorphin wird in 20 ccm absolutem Alkohol gelöst (bzw. suspendiert, wenn man mit der in Alkohol schwer löslichen Modifikation arbeitet). Zu dieser Lösung fügt man nacheinander $^1/_2$ ccm Äthylnitrit (dargestellt nach Thiele, Ann. 311, 366) und 2 ccm 20 prozentiger alkoholischer Salzsäure unter ständiger Kühlung in einer guten Kältemischung, zirka 8^0—10^0 unter Null. Die Flüssigkeit färbt sich stark orangerot; etwa noch ungelöstes Aminomorphin wird nach Möglichkeit mit einem Glasstab zerdrückt. Nach einigen Minuten, wenn eine klare Lösung entstanden ist, gibt man einen

reichlichen Überschufs von absolutem Äther zu, wodurch ein schön gelber Niederschlag ausfällt, der sofort abgesaugt, mit wenig absolutem Äther gewaschen und auf Ton ins Vakuum gebracht wird. Sollte beim Arbeiten unter Kühlung nicht alles in Lösung gehen, so kann man die Flüssigkeit auch bei gewöhnlicher Temperatur kurze Zeit schütteln und, wenn nötig, filtrieren. Die klare Lösung wird dann mit Äther gefällt. Da der ätherfeuchte Körper an der Luft leicht verschmiert, mufs sehr schnell gearbeitet werden. Nach einiger Zeit fängt das Produkt im Vakuum an zu schäumen und heftig Blasen zu werfen (entweichender Äther) und erstarrt darauf zu einer orangefarbigen, amorphen Masse, die sich bei längerem Stehen am Licht allmählich dunkler färbt. Beim Erhitzen im Schmelzpunktröhrchen zersetzt sich die Substanz unscharf bei ungefähr 98°. Ausbeute etwa 2,3 g aus 2 g Aminomorphin.

Durch Verkochen des salzsauren Diazomorphinanhydrids bei Gegenwart von Naturkupfer im Kohlensäurestrom und Auffangen des gebildeten Stickstoffs im Azotometer wurde die Menge des Diazostickstoffs bestimmt.

0,5129 g Subst.: 36,4 ccm N (18°, 716 mm).

$C_{17}H_{17}N_3O_3 . HCl$. Ber. Diazostickstoff 8,07.
Gef. Diazostickstoff 7,82.

In Wasser löst sich der Körper leicht auf, mit Natronlauge und Soda gibt er schön blutrote Färbungen[50]). Beim Versetzen der wässerigen Lösung mit einer Spur Kupferpulver tritt schon in der Kälte sofort Stickstoffentwicklung auf, die beim Erwärmen sehr lebhaft wird. Auch hierbei zeigen sich wieder sehr tiefe Färbungen.

Schon aus verhältnismäfsig verdünnter, wässeriger Lösung des salzsauren Diazomorphinanhydrids scheidet sich auf Zusatz von alkalischer β-Naphtollösung nach einigen Minuten der schöne, rotviolette Azofarbstoff aus (siehe auch bei Aminomorphin). Die Kuppelung verläuft hier, wie bei allen Diazoanhydriden, nicht sofort, sondern erst allmählich bei längerem Stehen. Die Bildung dieses Diazoanhydrides beweist mit Sicherheit, dafs im Aminomorphin, also auch in den anderen hier besprochenen Morphinderivaten, sich der neueingetretene Substituent am Kohlenstoffatom 2 des Phenanthrenkernes befindet.

---

50) Die tiefe Farbe des Diazotates hat hier insoferne nichts Auffallendes, als schon Diazophenanthren sich mit tief gelber Farbe in Alkali löst.

Will man die Diazoverbindung in Oxymorphin überführen, so werden 2 g derselben in 20 ccm Wasser gelöst, dazu 5 ccm verdünnte Salzsäure gegeben, und diese Lösung durch einen Tropftrichter langsam einer Suspension von etwas Kupferpulver in 15 ccm Wasser zugefügt. Um jeden störenden Einfluſs des Luftsauerstoffs, der möglicherweise mit die Ursache der erwähnten starken Färbungen bildet, auszuschlieſsen, tut man gut, die Luft im Apparat durch Kohlensäure zu verdrängen und während der ganzen Operation einen schwachen Kohlensäurestrom durchzuleiten. Allerdings treten die Färbungen doch auf, wenn auch anscheinend in weniger starkem Maſse. Gegen Ende der Reaktion erwärmt man zehn Minuten lang im Wasserbad auf 100°, eventuell unter Zugabe von noch mehr Kupferpulver, wenn sich dieses gelöst hat und läſst im Kohlensäurestrom erkalten. Meistens scheidet sich hierbei Kupferchlorür ab. Durch dreistündiges Einleiten von Schwefelwasserstoff, Absaugen und Auswaschen des gebildeten Schwefelkupfers mit viel kaltem Wasser, erhält man eine Flüssigkeit, die nach dem Eindampfen im Vakuum bei 40°—50° (unter Anwendung einer Siedekapillare, durch die ein Kohlensäurestrom in den Apparat eintritt) einen bräunlichen amorphen Rückstand liefert. Durch Anreiben desselben mit wenig heiſsem Alkohol erhält man 0,5 g einer schwach gefärbten, amorphen Substanz; aus der Mutterlauge fällt auf Zusatz von Äther noch 0,6 g des gleichen Körpers in rein weiſser Form.

Die wässerige Lösung der Substanz wird von Eisenchlorid tiefbraun gefärbt. Sie reduziert ammoniakalische Silberlösung sofort, Fehlingsches Reagenz erst in der Wärme. Alle Bemühungen, das so dargestellte Oxymorphinchlorhydrat zum Kristallisieren zu bringen, waren vergebens.

Die Stickstoffbestimmungen ergaben zwar einen zu hohen Gehalt, zeigten aber immerhin, daſs ungefähr die Hälfte des im Aminomorphin enthaltenen Stickstoffs in Freiheit gesetzt worden war.

0,0948 g Subst.: 4,0 ccm N (16°, 723 mm),
0,1622 g Subst.: 6,9 ccm N (14°, 722 mm).

$C_{17}H_{19}NO_4$. HCl. Ber. N 4,15.
Gef. N 4,74, 4,80.

Des weiteren wurde versucht, durch direkte Oxydation des Aminomorphins das entsprechende Orthochinon oder ein Aufspaltungsprodukt desselben zu erhalten. Leider gelang es auch hier in keinem der zahlreichen Versuche, wie beispielsweise mit Blei-

superoxyd, Chromtrioxyd, Wasserstoffperoxyd, gut charakterisierte Verbindungen zu isolieren. Am erfolgreichsten erschien anfangs die Oxydation des Aminomorphinchlorhydrates in wässeriger Lösung durch Bromwasser auf folgende Weise:

In die Lösung von 3,3 g salzsaurem Aminomorphin in 15 ccm Wasser läfst man unter guter Kühlung langsam gesättigtes Bromwasser (3,24 prozentig) eintröpfeln. An der Einfallsstelle beobachtet man dabei die Bildung eines dunklen, metallglänzenden Häutchens, das beim Umschütteln wieder verschwindet. Nach und nach färbt sich die Flüssigkeit tief braungrün, wird aber dann wieder heller, während gleichzeitig die Abscheidung eines sehr schön aussehenden, gelben Perbromids beginnt. Durch einen reichlichen Überschufs an Bromwasser (185 ccm auf 3,3 g Ausgangsmaterial) wird die Abscheidung des Perbromids nach Möglichkeit vervollständigt, dieses abgesaugt, in Wasser suspendiert und mit etwas Zinkstaub und Essigsäure reduziert. Das beinahe farblose Filtrat wird nach Zusatz von Natriumacetat durch Einleiten von Schwefelwasserstoff vom Zink befreit. Nach dem Absaugen und Waschen des Zinksulfids erhält man durch Eindampfen der, bis zur Reaktion auf Kongo, mit Salzsäure versetzten Lösung im Vakuum einen Rückstand, der durch Aufnehmen in Alkohol und fraktionierte Fällung mit Äther eine farblose, amorphe Substanz liefert, die sich auszeichnet durch eine sehr schöne, rein blaue Eisenchloridreaktion. Da aber die Halogenbestimmung dieses anfangs für bromwasserstoffsaures 2-Oxymorphin gehaltenen Körpers zeigte, dafs bei der Darstellung Brom zu etwa drei Atomen in das Molekül eingetreten war, wurde auch dieser Weg wieder verlassen.

0,1238 g Subst.: 0,1580 g AgBr (nach Carius),

$C_{17}H_{18}NO_3 . OH . HBr.$ Ber. Br 20,00.

$C_{17}H_{15}NO_3Br_3 . OH . HBr.$ Ber. Br 51,69.
Gef. Br 54,31.

Rückverwandlung des Aminomorphins in Morphin.

Für die Bestätigung meiner Ansichten über die Konstitution der als Aminomorphin bezeichneten Base ist es von grofsem Interesse, dafs es mir gelang, diese wieder in Morphin überzuführen. Dabei zeigte sich, dafs von den beiden beim Verkochen mit Alkohol möglichen Umwandlungen einer Diazoverbindung: Bildung des ent-

sprechenden Phenoläthers oder Entstehung des zugrundeliegenden Kohlenwasserstoffes, hier die letztere in überwiegendem Grade stattfindet.

Löst man 2 g salzsaures Diazomorphinanhydrid in wenig heifsem Alkohol, fügt etwas Kupferpulver zu und kocht so lange, bis die Stickstoffentwicklung beendet ist, wobei deutlich der Geruch nach Acetal auftritt, so scheidet sich beim Erkalten eine verhältnismäfsig grofse Menge eines braunen amorphen Körpers aus. Das Filtrat wird im Vakuum über Schwefelsäure und Kali eingedampft und der Rückstand zur Entfernung von Acetal mit Äther verrieben, abgesaugt und wieder getrocknet. (Rückstand I.) Der ausgeschiedene braune Niederschlag wird in Wasser und wenig verdünnter Salzsäure in der Hitze aufgenommen und unter ständigem Erwärmen längere Zeit Schwefelwasserstoff eingeleitet. Nach dem Abfiltrieren des Schwefelkupfers und Eindampfen der Flüssigkeit im Vakuum, bei gewöhnlicher Temperatur, hinterbleibt ein farbloser Rückstand, der ebenso, wie auch Rückstand I, beim Anreiben mit wenig warmem Wasser ein schwerlösliches, kristallisiertes, fast farbloses Chlorhydrat liefert. Beide Körper geben die gleiche, den Morphinsalzen eigene, schöne, intensiv blaue Eisenchloridreaktion. Aus ihren vereinigten stark gefärbten Filtraten läfst sich durch fraktionierte Fällung mit Soda als zweite Fraktion nach längerem Stehen 0,1 g einer kristallinischen, braungelben Base abscheiden, die nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 168° schmilzt. Vermutlich liegt hier der Monoäthyläther des Oxymorphins, das 2-Äthoxymorphin vor.

Aus den beiden Chlorhydraten fällt mit Soda eine in feinen Nädelchen kristallisierende, farblose Base, die nach dem Umkristallisieren aus absolutem Alkohol den Schmelzpunkt 247° zeigt, während reines Morphin, unter den gleichen Bedingungen erhitzt, bei 251° schmilzt. Der Schmelzpunkt der Mischprobe liegt bei 248°—249°.

2-Benzolazomorphin.

Als Phenol hat das Morphin die Eigenschaft, mit aromatischen Diazoverbindungen zu kuppeln. Da zu Beginn der vorliegenden Arbeit die Versuche zur Darstellung des Nitrosomorphins längere Zeit hindurch keine befriedigenden Resultate lieferten, trachtete ich darnach, Azoverbindungen des Morphins darzustellen, um eventuell durch Reduktion derselben zum Aminomorphin zu gelangen.

Gibt man zur Lösung von Morphinkalium in wenig Wasser unter guter Kühlung langsam die Lösung der berechneten Menge

Diazobenzolchlorid, so fällt sofort ein schön feuerroter Niederschlag aus. In der Kältemischung hält sich derselbe längere Zeit, geht aber bei Temperaturen über null Grad unter schwacher Stickstoffentwicklung in einen braungelben Körper über. Dieser stellt nach dem Abfiltrieren, Waschen und Trocknen in zerriebener Form ein braungelbes, nicht kristallisiertes Pulver dar, das sich in Natronlauge, sowie auch in Soda, mit roter Farbe löst, in letzterer jedoch nur teilweise. In Salzsäure löst es sich mit gelber Farbe zum betreffenden Chlorhydrat. Dem Analysenergebnis zufolge enthält der Körper weniger Stickstoff, als für Benzolazomorphin verlangt wird.

0,1988 g Subst.: 16,4 ccm N (16°, 720 mm).

$C_{17}H_{18}NO_3 . N:N . C_6H_5$. Ber. N 10,79.
Gef. N 9,20.

Anscheinend tritt also bei der oben erwähnten Stickstoffentwicklung eine Zersetzung ein und liegt somit in dem braungelben Produkt ein Gemenge vor. In der Tat gelingt es auch, durch Behandlung des Körpers mit Sodalösung in der Kälte, Abfiltrieren vom ungelösten Rückstand und Schütteln des Filtrates mit Benzoylchlorid, einen hellbraunen, amorphen Niederschlag zu erhalten, der vermutlich Monobenzoylbenzolazomorphin darstellt.

0,1225 g Subst.: 10,0 ccm N (17°, 718 mm).

$C_6H_5CO . C_{17}H_{17}NO_3 . N:N . C_6H_5$. Ber. N 9,03.
Gef. N 9,07.

Bessere Resultate erhielt ich nach folgender Arbeitsmethode:

Zur Lösung von 9,3 g Anilin in 125 ccm verdünnter Salzsäure gibt man unter guter Kühlung so viel einer konzentrierten Natriumnitritlösung langsam zu, bis die Flüssigkeit auch nach längerem Stehen Jodkalium-Stärkepapier noch bläut und eine kleine Probe mit Natriumacetat kein Diazoaminobenzol mehr abscheidet. Ein Zehntel dieser Lösung fügt man unter sorgfältiger Kühlung zur Lösung von 3 g Morphin in verdünnter Essigsäure, wobei die Flüssigkeit sich hellgelb färbt. Läfst man jetzt verdünnte Sodalösung bis zur alkalischen Reaktion langsam zufliefsen (wieder kühlen), so scheidet sich ein orangegelber, amorpher Niederschlag in reichlicher Menge ab (in trockenem Zustand 3,3 g). An der Einfallstelle ruft jeder Sodatropfen zuerst eine intensiv rote Färbung hervor, die aber beim Umschütteln sofort wieder verschwindet. Vielleicht liegt

in dieser roten Verbindung, sowie auch in der beim Kuppeln in alkalischer Lösung anfangs auftretenden feuerroten Substanz ein labiler O-Azokörper vor, der noch, ehe die Umlagerung in die gewöhnliche Azoform vollzogen ist, durch das anwesende Alkali zum Teil zersetzt wird. Dadurch fände die Beobachtung, dafs in dem rohen Kuppelungsprodukt ein Gemenge vorliegt, und dasselbe stets zu wenig Stickstoff enthält, eine befriedigende Erklärung.

Zur weiteren Reinigung wird das rohe Benzolazomorphin nach dem Absaugen bei gewöhnlicher Temperatur in verdünnter Natronlauge gelöst und aus der filtrierten, klaren Flüssigkeit durch Einleiten von Kohlensäure unter ständiger Kühlung wieder gefällt, wobei nahezu völlige Entfärbung der Lauge stattfindet. Das so erhaltene Produkt ist rein genug zur Verarbeitung auf Aminomorphin, mufs jedoch zur Analyse noch weiter gereinigt werden.

Man löst es zu diesem Zweck in viel heifsem absoluten Alkohol. Nach dem Erkalten, wobei ein Teil der Substanz im amorpher Form ausfällt, wird filtriert und das Filtrat in einem Becherglas, zugedeckt mit einem durchbohrten Uhrglas, bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Schon nach wenigen Tagen setzen sich feine, hellorangegelbe Nädelchen ab, neben Kristallen eines dunkleren Körpers, der nicht näher untersucht wurde. Nach abermaligem Filtrieren scheidet die Lösung nur mehr die feinen, gelben, schön sternförmig gruppierten Nädelchen aus, die nach dem Trocknen im Vakuum über Schwefelsäure und Ätzkali bei 175°—176° unter Zersetzung zu einer tiefgefärbten Flüssigkeit schmelzen.

0,1086 g Subst.: 0,2832 g CO_2, 0,0592 g H_2O.
0,1120 g Subst.: 11,2 ccm N (17°, 716 mm).

$C_{17}H_{18}NO_3 . N:N . C_6H_5$. Ber. C 70,95. H 5,91. N 11,06.
Gef. C 71,12. H 6,10. N 10,79.

Die reine Base löst sich in verdünnter Natronlauge vollständig auf mit prächtig karmoisinroter Farbe. Mit verdünnten Mineralsäuren, sowie auch mit Essigsäure, liefert sie eine tief orangebraune Lösung, welche durch Zinnchlorür schon in der Kälte sofort vollständig entfärbt wird.

In Wasser ist die Substanz unlöslich, wird aber durch Einleiten von Kohlensäure in die wässerige Suspension unter Bildung eines Bikarbonates in nicht unbeträchtlicher Menge in Lösung gebracht. Von den meisten organischen Lösungsmitteln wird Benzolazomorphin ebenfalls ziemlich leicht aufgenommen.

Pikrinsäure und Platinchlorid fällen aus der Lösung der Base in verdünnter Salzsäure schwerlösliche, amorphe Verbindungen, die bisher nicht in kristallisierter Form erhalten wurden.

Reduktion des Benzolazomorphins.

2 g der durch Ausfällen aus der alkalischen Lösung mit Kohlensäure gereinigten Azoverbindung werden in wenig verdünnter Essigsäure gelöst und unter Erwärmen auf dem Wasserbad Zinngranalien und so viel starke Salzsäure zugegeben, bis kräftige Wasserstoffentwicklung eintritt. Mitunter scheidet sich hierbei das Benzolazomorphinchlorhydrat in schmieriger Form aus und muſs durch Auseinanderziehen mit einem Glasstab und längeres Erwärmen wieder in Lösung gebracht werden. Man erhält dann schon nach kurzer Zeit eine nur mehr schwachgefärbte Flüssigkeit, die vom unveränderten Metall abgegossen, mit viel Wasser verdünnt und durch Einleiten von Schwefelwasserstoff von gelöstem Zinn befreit wird. Nach dem Aufarbeiten des Filtrates in gleicher Weise, wie bei der Darstellung des Aminomorphins aus 2-Nitrosomorphin, gewinnt man einen farblosen Rückstand, der beim Anreiben mit heiſsem Alkohol kristallinische Struktur annimmt und nach dem Abfiltrieren und Trocknen alle Eigenschaften des 2-Aminomorphinchlorhydrates zeigt.

Eisenchlorid ruft in der wässerigen Lösung des Salzes eine violette Färbung hervor, die bald in Braungrün übergeht. Die Diazotierung und Kuppelung mit β-Naphtol in alkalischer Lösung liefert den bekannten, schön violetten Farbstoff. Mit Ammoniak scheidet sich nach kurzem Stehen die freie Base in feinen, farblosen Nädelchen aus. Das von mir auf diesem Weg gewonnene Präparat schmolz nach dem Umkristallisieren aus absolutem Alkohol bei 255°. Ganz reines Aminomorphin zeigt den Schmelzpunkt 258°. Der Schmelzpunkt der Mischprobe lag bei 257°—258°.

Die Ausbeute beträgt in der Regel 1,6—1,7 g Aminomorphinchlorhydrat aus 2 g Benzolazomorphin.

Aus dem alkoholischen Filtrat des salzsauren Aminomorphins erhält man nach dem Eindampfen das bei der Reduktion nebenbei gebildete salzsaure Anilin, kenntlich an dem beim Erwärmen mit verdünnter Natronlauge auftretenden charakteristischen Geruch. Ein noch schärferer Nachweis desselben läſst sich leicht erbringen durch Ausäthern der alkalischen Lösung und Überführung der freien Base in Acetanilid (Schmelzpunkt 112°) mit Hilfe von Essigsäureanhydrid.

2-Toluolazomorphin.

Kuppelt man unter den gleichen Versuchsbedingungen, wie bei der Darstellung des Benzolazomorphins eine Lösung von p-Diazotoluolchlorid mit Morphin, so erhält man ein orangegelbes, amorphes Präparat, das nach dem Auflösen in verdünnter Natronlauge und Ausfällen aus der filtrierten Flüssigkeit durch Kohlensäure in Form feiner Kriställchen erhalten wird, die in Methyl- und Äthylalkohol sehr leicht, in Äther schwerer löslich sind. Die Lösung in Natronlauge ist schön rot, die in Salzsäure orangebraun gefärbt. Letztere wird auf Zusatz von Zinnchlorür schon in der Kälte sofort entfärbt.

Alle diese Reaktionen sprechen dafür, dafs hier eine dem Benzolazomorphin analog gebaute Verbindung vorliegt. Merkwürdigerweise aber ergeben die Analysen ein ganz anderes Resultat.

Löst man die Substanz in der nötigen Menge siedendem Äthylalkohol, gibt Wasser zu bis eben eine bleibende Trübung entsteht, kocht nochmals kurz auf und filtriert heifs, so scheiden sich beim Erkalten an der Gefäfswand schöne, einheitliche, dunkelorangerote Kriställchen ab, während die Flüssigkeit sich stark trübt. Nach längerem Stehen (etwa über Nacht) wird die getrübte Mutterlauge abgegossen, die Kristallisation mit 50 prozentigem Alkohol nachgespült, losgekratzt, abgesaugt und auf dem Filter nochmals mit verdünntem Alkohol gewaschen. Die über Schwefelsäure und Ätzkali getrockneten Kristalle stellen in fein zerriebener Form ein gelbbraunes Pulver dar, das bei ungefähr 250° unscharf schmilzt.

0,2818 g Subst.: 14,3 ccm N (16°, 706 mm).
0,1852 g Subst.: 9,4 ccm N (17°, 704 mm).

$C_{17}H_{18}NO_3 . N:N . C_6H_4 . CH_3$. Ber. N 10,39.
Gef. N 5,55, 5,51.

Die Substanz kann daher kein Toluolazomorphin sein. Die Frage, ob sie schon bei der Kuppelung oder erst beim Umkristallisieren entstanden ist, mufs vorläufig unbeantwortet bleiben. Da die Verbindung für meine Zwecke kein weiteres Interesse bot, verzichtete ich auf ihre nähere Untersuchung.

Doch möchte ich an dieser Stelle darauf aufmerksam machen, dafs schon Liebermann und Kostanecki[51]) beobachteten, dafs

51) Ber. 17, 876.

bei der Darstellung von Azophenolen je nach den Versuchsbedingungen öfters auch gleichzeitig noch andere, teils alkalilösliche, teils darin unlösliche Verbindungen entstehen.

2-Aminokodein.

Zur Gewinnung des 2-Aminokodeins werden 5 g Nitrokodein, dargestellt nach den Angaben von Knorr[52]), in 20 ccm verdünnter Salzsäure gelöst, dann 15 ccm starke Salzsäure und 10 g Zinngranalien zugegeben und längere Zeit auf dem Wasserbad auf 100° erwärmt. Die Flüssigkeit entfärbt sich dabei allmählich. Nach zehn Minuten ist die intensiv orangegelbe Farbe des Ausgangsmaterials meist schon verschwunden; ganz farblos wird die Lösung selten. Man läfst darauf noch einige Zeit stehen ohne zu erwärmen, gieſst vom unveränderten Zinn ab, verdünnt mit etwa 150—200 ccm Wasser und leitet mehrere Stunden lang Schwefelwasserstoff ein. Das Filtrat des Schwefelzinns hinterläfst nach der Aufarbeitung in der üblichen Weise (siehe Aminomorphin) das nahezu farblose Chlorhydrat des 2-Aminokodeins als amorphes Pulver in einer Ausbeute von 17 g aus 25 g reinem Kodein.

Es gelang bisher nicht, das Chlorhydrat in kristallisierter Form zu gewinnen. In absolutem Alkohol ist es fast unlöslich, von verdünntem Alkohol wird es in der Hitze gelöst, scheidet sich aber beim Erkalten wieder amorph aus.

Zur Isolierung der freien Base gibt man die möglichst konzentrierte wässerige Lösung des Chlorhydrates in einen geräumigen Scheidetrichter, versetzt mit einem reichlichen Überschufs an starker Kalilauge (1 : 1) und schüttelt, nach Abkühlen der Flüssigkeit unter der Wasserleitung, wiederholte Male kräftig mit Chloroform aus. Die Chloroformlösung läfst man eine Stunde lang über geschmolzenem Chlorcalcium stehen und dann in einer weiten Schale an der Luft langsam verdunsten. Man erhält die Verbindung nach dieser Methode in Form schön ausgebildeter, absolut farbloser Prismen. Das Verfahren liefert allerdings keine quantitativen Ausbeuten, da Aminokodein eine sehr starke Base ist und selbst in konzentrierten Lösungen und bei Verwendung stärkster Alkalien nur teilweise, bis zur Erreichung eines bestimmten Gleichgewichtszustandes, aus seinen Salzen freigemacht wird. Soda und Ammoniak zerlegen das Aminokodeinchlorhydrat überhaupt nicht.

---

52) Ber. 42, 3504.

Zur Analyse wurde die aus Chloroform erhaltene Substanz nochmals aus absolutem Alkohol umkristallisiert und im Vakuum bei gewöhnlicher Temperatur bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Schmelzpunkt 226°—227°.

0,1734 g Subst.: 0,4369 g CO_2, 0,1089 g H_2O,
0,1737 g Subst.: 14,0 ccm N (17°, 725 mm).

$C_{18}H_{20}NO_3 . NH_2$. Ber. C 68,79. H 7,00. N 8,92.
Gef. C 68,72. H 7,02. N 9,02.

Das reine Aminokodein reduziert ammoniakalische Silberlösung auch beim Kochen nicht. Von den meisten organischen Lösungsmitteln wird es ziemlich leicht aufgenommen. Auch in Wasser löst es sich beim Erwärmen in merkbarer Menge auf zu einer alkalisch reagierenden Flüssigkeit. Wahrscheinlich findet hierbei die Bildung einer Ammoniumbase $C_{18}H_{20}NO_3 . NH_3OH$ statt.

Pikrinsäure fällt aus der wässerigen Lösung des salzsauren Aminokodeins einen gelben, amorphen Körper, der sich in der Wärme löst und beim Erkalten sich kristallinisch ausscheidet. Beim Erhitzen sintert das Pikrat langsam zusammen, ohne aber einen scharfen Schmelzpunkt zu zeigen. Eine Eisenchloridreaktion zeigt Aminokodein selbstverständlich nicht.

2-Oxykodein.

Gibt man zu einer schwachsauren Lösung von Aminokodein unter guter Kühlung etwas Natriumnitrit und fügt alkalische β-Naphtollösung zu, so fällt sofort ein schön roter Azofarbstoff in reichlicher Menge aus, im Gegensatz zum Aminomorphin, wo wegen der zuerst erfolgenden Bildung eines Diazoanhydrids der Kuppelungsvorgang stets längere Zeit beansprucht. Durch Verkochen des bei dieser Reaktion intermediär entstehenden salzsauren Kodein-2-diazoniumchlorids konnte ich nach folgendem Verfahren die Überführung des Aminokodeins in 2-Oxykodein bewerkstelligen.

Die Lösung des Aminokodeins in überschüssiger, verdünnter Salzsäure wird unter guter Kühlung nach und nach mit der berechneten Menge Natriumnitrit versetzt. Nach beendigter Diazotierung fügt man etwas fein verteiltes Kupferpulver hinzu; sofort beginnt eine lebhafte Stickstoffentwicklung, die nachher durch längeres Erhitzen auf dem Wasserbad unterstützt und zu Ende geführt wird. In der Regel geht diese Reaktion Hand in Hand mit einer starken

Farbvertiefung der Lösung, vielleicht infolge der Entstehung irgend welcher Azoverbindungen. In die noch heifse Lösung leitet man unter andauerndem Erwärmen auf 80°—100° eine Stunde lang Schwefelwasserstoff ein, filtriert darauf vom ausgeschiedenen Schwefelkupfer ab und dampft das Filtrat im Vakuum über Schwefelsäure und Kali zur Trockene ein. Der amorphe Rückstand wird wieder in wenig Wasser aufgenommen und die Base durch Soda gefällt und sofort ausgeäthert. Nach längerem Trocknen über geschmolzenem Chlorcalcium läfst man die farblose Ätherlösung im nicht evakuierten Exsiccator langsam verdunsten, wobei das reine 2-Oxykodein in kristallisierter Form hinterbleibt. Die Ausbeuten waren bisher sehr wenig befriedigend.

Zur Analyse wurde die Base nochmals aus Alkohol umkristallisiert und dabei in feinen, farblosen, prismatischen Nadeln erhalten, deren scharfer Schmelzpunkt bei 176° lag. Das von Knorr[53]) dargestellte Oxykodein schmilzt bei 207°—208°.

0,1611 g Subst.: 6,2 ccm N (18°, 721 mm).

$C_{18}H_{21}NO_4$. Ber. N 4,44.
Gef. N 4,27.

Zur Elementaranalyse reichte das Material leider nicht aus.

Ebenso wie Aminokodein eine viel stärkere Base ist, als Aminomorphin, äufsert sich auch im Oxykodein die gesteigerte Basizität der Verbindung gegenüber Oxymorphin durch eine bedeutende Herabminderung der sauren Eigenschaften der Phenolgruppe. In Natronlauge löst sich Oxykodein nicht. Eisenchlorid erzeugt in der wässerigen Lösung des Chlorhydrats keine Färbung. Ammoniakalische Silberlösung wird erst bei längerem Erwärmen reduziert.

Gibt man zur verdünnten salzsauren Lösung des Oxykodeins unter Kühlung in Eiswasser etwas Natriumnitrit, so nimmt die Flüssigkeit eine gelbe Farbe an, die auf Zusatz von Alkali in orangerot übergeht, wahrscheinlich infolge der Bildung von 1-Nitroso-2-oxykodein.

Chinitrol des Morphins.

Leitet man, ohne zu kühlen, in die Suspension von 5 g Morphin in 100 ccm Wasser einen kräftigen Strom von salpetriger Säure (aus Arsentrioxyd und Salpetersäure vom spezifischen Gewicht 1,40) bis

53) Ber. 36, 3067.

die anfangs dunkle, oft grünstichige Lösung eine orangerote Farbe angenommen hat (die Gewichtszunahme beträgt dabei in der Regel zirka 4 g) und läfst dann mehrere Stunden, eventuell über Nacht ruhig stehen, so scheidet sich eine kleine Menge, durchschnittlich ungefähr 1,3—1,4 g, eines prächtig glänzenden, in schön ausgebildeten Pyramiden kristallisierenden, orangegelben Körpers ab. Die Ausbeute liefs sich, trotz zahlreicher Versuche unter verschiedensten Bedingungen, nicht wesentlich verbessern. Im günstigsten Fall erhielt ich 2,9 g der neuen Verbindung aus 10 g Morphin. Auch aus Morphinchlorhydrat werden in analoger Weise kleine, orangefarbige Kristalle gewonnen.

Bei wiederholten Darstellungen dieser Verbindung erhielt ich dieselbe mitunter in gröfseren, dunkelorangefarbigen Prismen, ein anderesmal wieder als feines, zitronengelbes Kristallpulver. Es schien mir darum, dafs bei der Einwirkung von salpetriger Säure auf wässerige Morphinsuspension, abgesehen von der Bildung des Nitrosomorphins, welches durch das rote, schwer lösliche Natriumsalz auf das leichteste von dem hier zu beschreibenden Körper zu unterscheiden ist, gleichzeitig mehrere Reaktionen stattfinden, die zur Entstehung verschiedenartiger Produkte leiten. Doch hat sich diese Vermutung nicht bestätigt. Die nähere Untersuchung ergab vielmehr, dafs beide Körper durchaus die gleichen Eigenschaften bebesitzen und nur, der jeweiligen Kristallgröfse entsprechend, wechselnde Intensität der Farbe aufweisen. Auch die mikroskopische Betrachtung ergab keinen Grund, die Einheitlichkeit der verschiedenen Präparate in Zweifel zu ziehen. Wahrscheinlich wird die äufsere Ungleichheit bedingt durch die unvermeidlichen Schwankungen der Lösungen in bezug auf den Gehalt an salpetriger Säure und Salpetersäure und durch die damit zusammenhängende Beschleunigung oder Verzögerung des Kristallisationsprozesses.

Die trotz gleichbleibender Arbeitsmethode zu Beginn der Reaktion vielfach auftretenden grün- bis braungrünen Färbungen scheinen durch irgend welche Verschiedenheit in der Zusammensetzung der nitrosen Gase hervorgerufen zu werden. Sie lassen sich nicht regelmäfsig beobachten und sind anscheinend für den Reaktionsverlauf, wenigstens so weit die Bildung des Chinitrols in Frage kommt, ohne Bedeutung.

Versetzt man sofort nach Beendigung der Nitrosierung eine kleine Probe der Flüssigkeit mit Natronlauge, so scheiden sich sehr bald die roten Nädelchen des Nitrosomorphinnatriums aus; nach

längerem Aufbewahren der sauren Lösung ist dies nicht mehr der Fall. Doch scheint das Nitrosomorphin keine Vorstufe zur Bildung des neuen Körpers zu sein, wie daraus zu entnehmen ist, dafs unter den gleichen Gewichtsbedingungen sich aus der wässerigen Suspension des salzsauren Nitrosomorphins auch nicht eine Spur des orangegelben Nitrates absondert.

Die Verbindung kann nicht umkristallisiert werden, da sie von warmem Wasser sofort zersetzt wird und in sämtlichen neutralen organischen Lösungsmitteln nahezu unlöslich ist. Zur Analyse verwandte ich deshalb das auf dem Filter gut mit Wasser ausgewaschene und nachher im Vakuum über Schwefelsäure und Ätzkali bei gewöhnlicher Temperatur bis zur Gewichtskonstanz getrocknete Rohprodukt. Beim Trocknen geht die orangegelbe Farbe der Verbindung in eine tiefere, orangerot bis rote Nuance über. Beim Erhitzen zersetzt sich der Körper langsam unter Dunkelfärbung, ohne aber zu schmelzen.

0,2345 g Subst.: 0,4311 g CO_2, 0,0949 g H_2O.
0,2294 g Subst.: 0,4188 g CO_2, 0,0940 g H_2O.
0,1843 g Subst.: 17,1 ccm N (17 °, 716 mm).
0,2237 g Subst.: 20,2 ccm N (17 °, 714 mm).

$C_{17}H_{18}N_2O_6 . HNO_3$.

Ber.	C 49,88.	H 4,64.	N 10,27.
Gef.	C 50,13, 49,80.	H 4,52, 4,58.	N 10,26, 9,95.

Bei einer zweiten Bestimmung wurde das Analysenmaterial bei 61 ° (Siedetemperatur des Chloroforms) im Kathodenvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Dabei gaben 1,7667 g Subst.: 0,0850 g H_2O.
$C_{17}H_{19}N_3O_9 . H_2O$. Ber. H_2O 4,21.
Gef. H_2O 4,81.

0,2249 g Subst.: 0,4174 g CO_2, 0,0926 g H_2O.
0,1645 g Subst.: 0,3035 g CO_2, 0,0672 g H_2O.
0,2094 g Subst.: 18,2 ccm N (18 °, 712 mm).

$C_{17}H_{18}N_2O_6 . HNO_3$.

Ber.	C 49,88.	H 4,64.	N 10,27.
Gef.	C 50,62, 50,32.	H 4,60, 4,58.	N 9,52.

Die hierbei auffallende geringere Genauigkeit der Analysen findet eine einfache Erklärung in der Möglichkeit, dafs die Sub-

stanz unter den schärferen Trocknungsbedingungen etwas Salpetersäure abgibt.

In Wasser löst sich das Nitrat dieses „Morphinchinitrols“ in der Kälte und bei schwachem Erwärmen in geringer Menge zu einer intensiv orangefarbigen Flüssigkeit. Bei gesteigerter Temperatur findet lebhafte Zersetzung statt. (Siehe Morphinsäure).

In Alkohol, Äther, Chloroform und Aceton löst sich die Verbindung nicht, oder nur in äufserst geringen Spuren. Zersetzung findet beim Erwärmen mit diesen Flüssigkeiten nicht statt.

Die wässerige Lösung der Substanz zeigt mit Eisenchlorid keine Reaktion, die Verbindung enthält also vermutlich kein Phenolhydroxyl. Natronlauge ruft im ersten Moment eine violette Färbung hervor, die aber bald in Rotbraun übergeht. Aus dieser Lösung scheidet sich kein Nitrosomorphinnatrium ab. Die Zugabe von Ammoniak zur wässerigen Lösung des Chinitrolnitrates erzeugt eine rotbraune, stark tingierende Flüssigkeit.

Mit Nitronacetatlösung, sowie durch die mit Diphenylamin-Schwefelsäure auftretende Blaufärbung, läfst sich das Vorhandensein von Salpetersäure nachweisen.

Die Lösung gibt mit Silbernitrat keine Fällung. Sie reduziert ammoniakalische Silberlösung in der Kälte nicht, wohl aber beim Erwärmen.

Starke Salzsäure fällt aus der wässerigen Lösung das Chlorhydrat in feinen, gelben Nädelchen. Erwärmt man die Substanz mit verdünnter Salzsäure, so tritt ebenfalls Zersetzung unter Bildung von Stickoxyd ein, jedoch weniger leicht, als mit Wasser, und die Flüssigkeit nimmt keine so tiefe Farbe an. Die salzsaure Lösung wird durch Zinnchlorür schon in der Kälte sofort reduziert und nahezu ganz entfärbt. Alle Versuche jedoch, ein einheitliches Reduktionsprodukt zu fassen, verliefen resultatlos. Dieses Ergebnis steht durchaus im Einklang mit der im theoretischen Teil der vorliegenden Arbeit geäufserten Ansicht über die Konstitution des Chinitrols, wonach bei Reduktion der Verbindung ein Aminokarbinol entstehen müfste. Derartige Körper sind aber bisher bekanntlich noch niemals isoliert worden.

Versetzt man die rote Lösung des Nitrates in Alkali mit Jodkaliumlösung und säuert mit verdünnter Schwefelsäure an, so scheidet sich freies Jod ab, das durch Ausäthern zu isolieren und an der Entfärbung des Äthers bei Zugabe von schwefliger Säure leicht zu erkennen ist. In gleicher Weise spaltet auch Ammoniak schon

in der Kälte sofort salpetrige Säure aus dem Chinitrol ab. Dampft man die ammoniakalische Lösung der Verbindung im Vakuum bei gewöhnlicher Temperatur über Schwefelsäure ein, so hinterläfst sie einen rotbraunen, amorphen Rückstand, aus dem aber keine kristallisierte Substanz gewonnen werden konnte.

Alle diese Erscheinungen treten stets in vollkommen gleicher Weise auf, unabhängig davon, ob bei der Nitrosierung des Morphins ein helleres oder dunkleres Reaktionsprodukt erhalten wurde.

Um die Gleichheit der verschiedenartig gefärbten Präparate noch sicherer festzustellen, führte ich auch bei einer dunkler orangeroten, in gröfseren Kristallen gewonnenen Substanz eine Stickstoffbestimmung aus. Allerdings war das Material bereits älteren Datums und hatte bei der langen Aufbewahrung etwas Salpetersäure abgegeben; auch die starke Farbvertiefung deutete auf geringe Zersetzung hin. Trotzdem darf das Resultat der Analyse wohl als beweisend für die Identität des Körpers mit den helleren, feiner kristallinischen Produkten angesehen werden.

0,1562 g Subst.: 13,4 ccm N (18°, 718 mm).

$C_{17}H_{18}N_2O_6 . HNO_3$. Ber. N 10,27.
Gef. N 9,48.

Die Darstellung der freien Base ist mir infolge der grofsen Empfindlichkeit der Substanz gegen Alkali nicht gelungen. Sogar bei längerem Digerieren mit Natriumacetatlösung verschwindet die Verbindung vollständig unter Bildung einer klaren, intensiv rotbraunen Flüssigkeit, aus der sich auch bei längerem Stehen nichts mehr abscheidet.

Morphinsäure.

Erwärmt man 0,5 g des Chinitrolnitrates in einem Reagenzglas mit 1,5 ccm Wasser kurze Zeit im Wasserbad auf 100°, so färbt sich die Lösung tief dunkelrotbraun und wird unter lebhafter Gasentwicklung zersetzt. Beim Einleiten der Gase in Barytwasser scheidet sich in reichlicher Menge Baryumkarbonat ab. Fügt man nach Ablauf der Reaktion Jodkaliumlösung und Salzsäure zum verwandten Barytwasser, so erkennt man an der sofortigen Jodabscheidung die Anwesenheit von salpetriger Säure. Mitunter schien es mir, als mache sich bei dieser Verkochung auch Geruch nach Blausäure oder Cyansäure bemerkbar, doch liefs sich kein sicherer Nachweis für deren Entstehung erbringen.

Beim Erkalten der Lösung kristallisiert das Nitrat der Morphinsäure in feinen, farblosen, prismatischen Nädelchen aus. Zur Darstellung in gröfserem Mafsstabe werden mehrere Portionen von jeweils einem halben Gramm des Chinitrolnitrates unter den angegebenen Bedingungen verkocht. Die Zeitdauer einer Verkochung beträgt etwa fünf Minuten. Man erhält dabei aus 6 g des Ausgangsmateriales 2 g Morphinsäurenitrat.

Dampft man die vereinigten stark gefärbten Mutterlaugen im Vakuum über Schwefelsäure und Ätzkali ein, so hinterbleibt ein dunkler, amorpher Rückstand, der nach Auflösung in wenig heifsem Wasser beim Erkalten nochmals eine geringe Menge der neuen Verbindung abscheidet. Auch durch Zugabe einiger Tropfen starker Salzsäure zu den Mutterlaugen gewinnt man noch eine geringe Menge der Verbindung in Form des in kaltem Wasser ebenfalls wenig löslichen Chlorhydrates.

Zur Analyse wird das Rohprodukt nochmals aus heifsem Wasser umkristallisiert. Beim Erhitzen verkohlt die Substanz allmählich, ohne aber einen Schmelzpunkt zu zeigen.

Beim Trocknen im Kathodenvakuum bei 61° bis zur Gewichtskonstanz gaben 0,9239 g Subst.: 0,0469 g H_2O.

$C_{17}H_{19}NO_6 . HNO_3 . H_2O$. Ber. H_2O 4,34.
Gef. H_2O 5,07.

0,1800 g Subst.: 0,3386 g CO_2, 0,0828 g H_2O.
0,1433 g Subst.: 0,2685 g CO_2, 0,0657 g H_2O.
0,1056 g Subst.: 7,0 ccm N (19°, 715 mm).

$C_{17}H_{19}NO_6 . HNO_3$.

Ber.	C 51,51.	H 5,05.	N 7,07.
Gef.	C 51,30, 51,10.	H 5,14, 5,13.	N 7,27.

Das Morphinsäurenitrat ist in heifsem Wasser ziemlich leicht, in kaltem schwerer löslich. Die wässerige Lösung gibt mit Eisenchlorid keine Reaktion. Sie reduziert ammoniakalische Silberlösung in der Kälte langsam, in der Wärme sofort. Desgleichen wird Fehlingsches Reagens beim Erhitzen sofort reduziert.

Auf Zusatz von Nitronacetatlösung bildet sich nach kurzer Zeit eine reichliche Ausscheidung der farblosen Nadeln des salpetersauren Nitrons.

Von den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln wird die Verbindung auch bei Siedetemperatur nicht aufgenommen.

Versetzt man die warme konzentrierte Lösung des Morphinsäurenitrates mit einigen Tropfen starker Salzsäure, so scheidet sich beim Erkalten das Chlorhydrat in feinen Kriställchen aus, die unter dem Mikroskop betrachtet als langgestreckte, prismatische Nadeln zu erkennen sind. Die Ausbeute beträgt 1,6 g Chlorhydrat aus 2 g des Nitrates.

Beim Trocknen im Kathodenvakuum bei 60° gaben 0,5984 g Subst.: 0,0594 g H_2O ab.

$C_{17}H_{19}NO_6 . HCl . 2H_2O$. Ber. H_2O 8,88.
Gef. H_2O 9,92.

0,1705 g Subst.: 0,3447 g CO_2, 0,0852 g H_2O.
0,1236 g Subst.: 4,4 ccm N (16°, 718 mm).

$C_{17}H_{19}NO_6 . HCl$. Ber. C 55,28. H 5,42. N 3,79.
Gef. C 55,14. H 5,59. N 3,96.

Zur Halogenbestimmung wurde nicht getrocknetes Salz genommen.

0,1190 g Subst.: 0,0447 g AgCl.

$C_{17}H_{19}NO_6 . HCl . 2H_2O$. Ber. HCl 9,01.
Gef. HCl 9,13.

Die Salze der Morphinsäure sind in ziemlich hohem Grade lichtempfindlich. Die zu Anfang nahezu farblosen Verbindungen zeigen, wenn man sie nicht an lichtgeschützten Stellen aufbewahrt, schon nach wenigen Stunden deutliche Gelbfärbung.

Ein Tropfen verdünnter Natronlauge erzeugt in der wässerigen Lösung des Morphinsäurechlorids eine tiefe Grünfärbung, die auf Zusatz von mehr Alkali in Rotbraun übergeht. Mit einigen Tropfen Sodalösung entsteht eine rosafarbige Flüssigkeit, die aber bald rötlichbraun, schliefslich grünviolett und nach längerem Stehen orangerot wird. Ammoniak färbt die Lösung tief rotbraun. Aus diesen Gründen war die Bestimmung der Basizität der Säure durch Titration des Chlorhydrates mit einer Zehntelnormalalkalilösung leider nicht ausführbar.

Die Versuche zur Darstellung eines Alkalisalzes der Morphinsäure scheiterten bisher alle an der leichten Zersetzlichkeit der Verbindung. Auch beim Arbeiten in alkoholischer Lösung treten sofort starke Färbungen auf. Es gelang mir auch nicht, irgend ein Erdalkali- oder Schwermetallsalz zu isolieren.

Mit Brom reagiert die wässerige Lösung des Morphinsäurechlorhydrates anscheinend nur sehr langsam. Möglich wäre allerdings, dafs sich ein Bromid bildet, in dem das Brom so locker gebunden ist, dafs es, wie beispielsweise im Bromacetessigester, aus Jodkalium noch Jod frei macht, doch habe ich diese Verhältnisse nicht weiter untersucht. Mit überschüssigem Bromwasser fällt ein gelbes Perbromid.

Versetzt man die heifse Lösung des Morphinsäurechlorids mit einigen Tropfen einer Lösung von salzsaurem Hydroxylamin, so scheidet sich fast augenblicklich das Chlorhydrat des Oxims aus, verunreinigt durch etwas unverändertes Ausgangsmaterial.

0,1507 g Subst.: 8,0 ccm N (17°, 707 mm).

$C_{17}H_{19}NO_6 . HCl . 2H_2O$. Ber. N 3,45.
$C_{17}H_{20}N_2O_6 . HCl . 2H_2O$. Ber. N 6,66.
Gef. N 5,79.

Wenn gleich die Analyse einen zu geringen Stickstoffgehalt ergab, so zeigt sie doch immerhin, dafs die Morphinsäure mit Hydroxylamin reagiert hat, folglich eine Karbonylgruppe enthalten mufs.

Kühlt man die heifse, wässerige Lösung des Chlorhydrates schnell ab und gibt zu dieser übersättigten Lösung die nötige Menge Natriumacetat, so scheidet sich beim Reiben mit einem Glasstab die freie Verbindung als farblose, kristallinische Substanz ab. Die Flüssigkeit färbt sich dabei nach und nach schön dunkelgrün. Das so gewonnene Präparat enthält noch unverändertes Chlorhydrat. Es gelang mir bisher nicht, die Säure halogenfrei darzustellen, doch deutete die Elementaranalyse des bei 60° im Kathodenvakuum getrockneten Körpers darauf hin, dafs ein Gemenge von freier Säure und Chlorhydrat vorlag.

0,1462 g Subst.: 0,3064 g CO_2, 0,0732 g H_2O

$C_{17}H_{19}NO_6$. Ber. C 61,26. H 5,70.
Gef. C 57,16. H 5,60.

In Alkohol und Äther ist die Morphinsäure unlöslich. In ihrem Verhalten gegen Wasser zeigt sie folgende auffallende Farbreaktionen:

Beim Erwärmen der Säure mit Wasser entsteht eine klare, dunkelgrüne, stark tingierende Flüssigkeit, die auf Zusatz einiger Tropfen verdünnter Salzsäure prächtig karmoisinrot wird. Durch Natriumacetat wird sie fast vollständig entfärbt, durch Natronlauge

orangerot. Diese Lösungen geben mit Salzsäure keine Rötung; gibt man aber zu der mit Natriumacetat versetzten Lösung Soda, so tritt neuerdings Grünfärbung auf, die mit Salzsäure wieder in Karmoisinrot übergeht. Die Rotfärbungen verschwinden bei längerem Stehen, die Grünfärbungen sind sehr beständig. Weder der rote noch der grüne Farbstoff geht in Äther.

Einwirkung von salpetriger Säure auf Kodein und Thebain.

Die Einwirkung von salpetriger Säure auf eine Suspension von Kodein in Wasser führte zu einem dicken Kristallbrei von Kodeinnitrit, der bei längerem Stehen eine klare Lösung gab, aus der durch Ammoniak Nitrokodein in reichlicher Menge ausfiel (Schmelzpunkt 221 °). Kodeinnitrit kann auch gewonnen werden durch doppelte Umsetzung aus konzentrierten wässerigen Lösungen von salzsaurem Kodein und Natriumnitrit und bildet dann weifse Kristalle, die bei 110° zu sintern beginnen, und bei 115°—117° unscharf schmelzen unter Zersetzung. Das Rohprodukt enthält stets etwas Kodeinchlorhydrat beigemengt, von dem es durch öfteres Umkristallisieren befreit werden kann.

Auch Thebain wird von salpetriger Säure viel schwerer angegriffen als Morphin. Bei langem Einleiten von nitrosen Gasen in eine wässerige Suspension von Thebain erhielt ich eine grüne Flüssigkeit, deren Farbe vielleicht von der Bildung einer echten Nitrosoverbindung herrührte, aus der aber keinerlei gut charakterisiertes Produkt isoliert werden konnte. Eine dem „Morphinchinitrol" analoge Substanz bildet sich anscheinend weder aus Kodein, noch aus Thebain.

Diese Versuche zeigen aufs deutlichste, wie beständig die Atomgruppierungen an den Kernen II und III in den Morphiumalkaloiden sind, und bestätigen meine Vermutung, dafs die zum Chinitrol führende Einwirkung der salpetrigen Säure beim Morphin in der Nähe der Phenolgruppe, also am Benzolkern I vor sich geht.

Weitere Versuche zur Oxydation des Morphins.

I. Oxydation mit Kaliumpermanganat.

Beim Schütteln einer Lösung von 4 g Morphin in 5 ccm Eisessig und 500 ccm über Kaliumpermanganat aufbewahrt gewesenem Aceton mit feingepulvertem Kaliumpermanganat, zeigte sich, dafs

nur sehr wenig Permanganat (4 g) verbraucht wird. Da kein einheitliches Produkt gefafst werden konnte, habe ich die Versuche wieder eingestellt.

Gibt man zur Lösung von 10 g Morphin in 30 ccm Wasser und 5 ccm Eisessig unter Kühlung in einer schwachen Kältemischung (1—2° unter Null) eine Lösung von Kaliumpermanganat, so wird dieses sofort verbraucht. Die Flüssigkeit färbt sich orangegelb. Bei Zugabe von mehr Permanganat vertieft sich diese Farbe und geht schliefslich in ein intensives Rotbraun über, wahrscheinlich infolge von kolloidal gelöstem Braunstein oder durch Bildung eines stark gefärbten komplexen Mangansalzes. Auf Zusatz von wenig verdünnter Schwefelsäure scheidet sich Mangandioxyd ab. Frisch zugegebenes Permanganat wird noch stets sofort verbraucht, während eine allmählich beginnende, ziemlich lebhafte Kohlensäureentwicklung auf Verbrennung des Morphinmoleküls hindeutet. Ein scharfer Unterscheidungspunkt, wann die Oxydation in einer bestimmten Phase beendigt ist, läfst sich nicht feststellen. Zwar gelingt es, nach Zugabe von ungefähr 1150 ccm der Lösung (1 ccm = 0,0128 g Sauerstoff bei Oxydation in saurer Lösung), entsprechend rund 16 Atome Sauerstoff auf ein Molekül Morphin, die Farbe des Permanganates einige Minuten zu halten, doch kann von einer Beendigung der Reaktion nicht gesprochen werden, da der Verbrauch des Permanganates noch immer, wenn auch langsam, fortschreitet. Unterbricht man nach einiger Zeit (etwa, wenn die Lösung die Permanganatfarbe zehn Minuten lang gehalten hat) die Operation, filtriert, nach Zerstörung des überschüssigen Permanganates durch Wasserstoffperoxyd, vom abgeschiedenen Braunstein ab, dampft das hellgelbe Filtrat, nach Zugabe von Salzsäure bis zur sauren Reaktion auf Kongopapier, im Vakuum bei 50—60° ein und entzieht den zurückbleibenden anorganischen Salzen (Kaliumchlorid, Kaliumsulfat) durch Auskochen mit absolutem Alkohol das gebildete Oxydationsprodukt, so erhält man nach dem Eindampfen ein gelbes, zähflüssiges Öl. Durch Aufnehmen desselben in wenig absolutem Alkohol und fraktionierte Fällung mit Äther resultiert ein weifses, amorphes Chlorhydrat, das in Wasser leicht löslich ist.

Die Substanz reduziert ammoniakalische Silberlösung in der Wärme. Beim Kochen mit Natronlauge tritt deutlicher Geruch nach Acetamid auf. Es entweicht eine flüchtige Base, die Kurkumapapier stark bräunt. Auch beim Erhitzen des Oxydationsproduktes mit gebranntem Kalk oder mit Zinkstaub treten stark basische Ge-

rüche auf. Die Verbrennung ergibt einen Stickstoffgehalt der Substanz von 7,53 Prozent.

0,1269 g Subst.: 8,6 ccm N (18°, 722 mm).

Dies deutet für das Oxydationsprodukt auf ein Molekulargewicht von zirka 185.

Bei einer Wiederholung des Versuches mit 5 g Morphin habe ich die vom Braunstein abfiltrierte Lösung mit Natronlauge destilliert und das Destillat in verdünnter Salzsäure aufgefangen. Nach dem Eindampfen des Destillates auf dem Wasserbad hinterblieb ein farbloser Rückstand, der sich als Chlorammonium erwies (0,34 g). Beim Übergiefsen mit Natronlauge trat intensiver Geruch nach Ammoniak auf und mit Platinchlorid entstand das in Wasser schwer lösliche Platindoppelsalz.

0,0566 g Subst.: 0,0249 g Pt.

$(NH_3 . CH_3)_2 . PtCl_6$. Ber. Pt 41,31.

$(NH_4)_2 . PtCl_6$ Ber. Pt 43,91.

Gef. Pt 43,64.

Beim Erhitzen im Schmelzpunktröhrchen zeigte die Verbindung ganz das gleiche Verhalten, wie Platinsalmiak.

II. Oxydation mit Bleisuperoxyd.

Trägt man in die Lösung von 3 g Morphin in 30 ccm Essigsäure unter kräftigem Umschütteln feinverteiltes Bleisuperoxyd nach und nach in kleinen Portionen ein, so wird dieses sehr schnell aufgenommen. Wenn nach einiger Zeit der Verbrauch des Bleisuperoxyds nachläfst, gibt man etwas verdünnte Schwefelsäure hinzu, worauf die Oxydation unter deutlich wahrnehmbarer Kohlensäureentwicklung wieder regelmäfsig weiterschreitet. Im ganzen werden 24 g Bleisuperoxyd, entsprechend 10 Atomen Sauerstoff auf 1 Molekül Morphin, aufgenommen. Gegen Schluſs der Reaktion tut man gut, die Flüssigkeit auf dem Wasserbad einige Zeit auf 90°—100° zu erwärmen. Der Überschufs an Schwefelsäure wird dann mit Bleiacetat genau ausgefällt, die Flüssigkeit vom Bleisulfat abfiltriert und im Vakuum bei 35°—40° eingedampft. Es resultiert ein brauner, amorpher Rückstand, der sich in heifsem Wasser leicht, in kaltem aber nur schwer löst. Die Lösung in Natronlauge entwickelt beim Kochen einen ammoniakähnlichen Geruch (Methylamin?). Die wässerige Lösung reduziert ammoniakalische Silberlösung in der Wärme.

In der Annahme, dafs die vorliegende Substanz eine Polykarbonsäure sei, wurde versucht, durch Erhitzen derselben mit 20 prozentiger Salzsäure im Einschlufsrohr auf 180° Kohlensäure abzuspalten und zu einer kristallisierbaren Verbindung zu gelangen; ich erhielt jedoch dunkelbraun bis schwarz gefärbte Produkte, die sich zu näherer Untersuchung wenig eigneten.

Auch ein anderer Versuch in dieser Richtung, bei welchem ohne zu erwärmen auf der Schüttelmaschine gearbeitet wurde, brachte kein besseres Resultat.

Einer der gröfsten Nachteile des direkten oxydativen Abbaues des Morphins ist wohl darin zu suchen, dafs in erster Phase durch Zusammentritt zweier Morphinmoleküle am Kohlenstoffatom 2, unter Wegoxydation von zwei Wasserstoffatomen, höher molekulare Körper[54]) entstehen, die bei weiterer Oxydation wohl kaum wieder zerlegt werden. Diese Schwierigkeit verfällt bei Oxydation mit Salpetersäure oder salpetriger Säure, wo in erster Linie sicher Nitrierung oder Nitrosierung des Morphins in Stellung 2 stattfindet, oder die Aufspaltung ihren Weg nimmt über das Chinitrol.

III. Oxydation mit Salpetersäure.

Übergiefst man ein halbes Gramm Morphin mit etwas Salpetersäure vom spezifischen Gewicht 1,20, so färbt es sich sofort intensiv rot. Die Masse erwärmt sich heftig und unter starker Entwicklung von Stickoxyden bildet sich eine klare, orangerote Lösung. Erwärmt man diese, unter wiederholter Zugabe von Salpetersäure, mehrere Stunden auf dem Wasserbad, so erhält man eine hellgelbe Lösung, aus der sich beim Einengen im Vakuum über Schwefelsäure und Ätzkali in reichlicher Menge Kristalle von Oxalsäure abscheiden, erkennbar am Schmelzpunkt des Anilinoxalates (177°) und durch die Bildung von Calciumoxalat. Das Filtrat hinterläfst nach dem vollständigen Eindampfen einen amorphen, gelben Rückstand, der beim Kochen mit verdünnter Natronlauge eine flüchtige Base liefert. Irgend eine einheitliche, kristallisierte Substanz konnte auf keine Weise isoliert werden.

IV. Oxydation mit salpetriger Säure.

Wie ich bereits im theoretischen Abschnitt dieser Arbeit erwähnt habe, findet bei längerer Einwirkung von salpetriger Säure

54) Bertrand, Compt. rend. 148, 1681 (1909).

auf Morphin eine oxydative Aufspaltung desselben statt. Ich unterzog deshalb die stark orangerot bis gelb gefärbten Mutterlaugen des Chinitrolsalzes einer näheren Untersuchung.

Auf Zusatz von Natronlauge tritt intensive Rotfärbung auf, ohne dafs aber, selbst bei längerem Stehen, Nitrosomorphinnatrium gebildet wird; in der Wärme entwickelt sich Ammoniak. Silbernitrat gibt eine schwache Fällung von Cyansilber. Die Flüssigkeit reduziert ammoniakalische Silberlösung schon in der Kälte sofort. Pikrinsäure erzeugt einen zitronengelben, amorphen Niederschlag. Mit Bromwasser bildet sich in reichlicher Menge ein schwerlösliches gelbes Perbromid, dessen Verarbeitung aber zu keiner einheitlichen Substanz führte. Alle sonstigen Versuche, durch Fällungsreaktionen eine einheitliche Verbindung aus der Lauge zu isolieren, waren ebenfalls vergeblich. Bei Reduktion der Lösung mit Zinn und Salzsäure treten sehr starke Färbungen auf, die selbst bei langer Einwirkung des Reduktionsmittels in der Wärme nicht verschwinden.

Wenn man die Lösung, nachdem sie mehrere Wochen bei gewöhnlicher Temperatur gestanden und die Oxydation durch Salpetersäure also vermutlich einen gewissen Abschlufs erreicht hat (die Flüssigkeit riecht dann immer stark nach Blausäure und Cyansäure), unter vermindertem Druck bei 40°—50° bis auf ein kleines Volumen einengt und den Rest über Schwefelsäure und Kali im Vakuum vollständig zur Trockene dampft, so hinterbleibt ein amorphes, gelbes Produkt, das beim Verreiben mit wenig Wasser eine sirupartige Lösung liefert, aus der nach dem Filtrieren auf Zugabe von Alkohol in reichlicher Menge eine nahezu farblose, amorphe Substanz ausfällt. Die Verbindung konnte nicht kristallisiert erhalten werden.

0,2401 g Subst.: 0,3999 g CO_2, 0,0902 g H_2O.
0,2668 g Subst.: 19,8 ccm N (20°, 717 mm).

$C_{13}H_{13}NO_6 . HNO_3$. Ber. C 45,61. H 4,09. N 8,18.
Gef. C 45,42. H 4,20. N 8,13.

In kaltem Wasser löst sich die Substanz schwer, in der Wärme sehr leicht auf unter Abspaltung von Kohlensäure. Stickoxyd, Blausäure oder Cyansäure treten hierbei nicht mehr auf. In Alkohol, Äther, Essigäther, Chloroform und Aceton ist die Verbindung unlöslich.

Die Prüfung mit Nitron ergibt, dafs hier ein Nitrat vorliegt. In Ammoniak ist sie mit tief rotbrauner Farbe löslich. Pikrinsäure

fällt aus der wässerigen Lösung einen amorphen, zitronengelben Körper.

Bei dem Eindampfen der orangefarbigen Laugen ist vorsichtig zu verfahren, da es mitunter vorkommt, dafs gegen Ende der Operation bei gröfserer Konzentration der Salpetersäure plötzlich so lebhafte Kohlensäureentwicklung eintritt, dafs die Wasserstrahlpumpe nicht mehr imstande ist, die Gase schnell genug zu entfernen, was zu heftigen Explosionen führen kann. Möglicherweise aber findet diese Erscheinung ihren Grund nur darin, dafs die eingedampfte Lauge vorher nicht lange genug in der Kälte mit Salpetersäure gestanden hat.

Versuche zur Darstellung des isomeren Apomorphins.

Als Ausgangsmaterial zu diesen Untersuchungen diente mir α-Chloromorphid. Knorr[55]) hat diese Verbindung erhalten durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf Morphin in einer Ausbeute von etwa 65 Prozent der Theorie. Ich fand, dafs durch Verwendung von Thionylchlorid sich die Ausbeute nicht unwesentlich verbessern läfst. Folgendes Verfahren erwies sich nach mehreren Versuchen als das beste:

20 g Morphin, dem vorher durch zweitägiges Trocknen im Vakuum bei 95°—100° das Kristallwasser vollständig entzogen wird, trägt man unter Kühlung in einer Kältemischung in kleinen Portionen in 40 g, in einem Rundkolben befindliches, reines Thionylchlorid[56]) ein. Unter Entwicklung von schwefliger Säure wird das Morphin rasch aufgenommen. Wenn etwa die Hälfte des Morphins eingetragen ist, gibt man 10 g Thionylchlorid zu. Gegen Ende der Reaktion entweichen auch Dämpfe von Chlorwasserstoff. Ist alles Morphin eingetragen, so läfst man noch einige Zeit bei gewöhnlicher Temperatur stehen und entfernt darauf das überschüssige Thionylchlorid unter Verwendung einer Siedekapillare durch mehrstündiges Evakuieren bei gewöhnlicher Temperatur. Die zähflüssige, oft auch ganz erstarrte Reaktionsmasse wird auf Eis gebracht und der Kolben mit Eiswasser gründlich nachgespült. Bei dieser Zersetzung ist Erwärmen unbedingt zu vermeiden. Nach mehreren Stunden hat sich alles gelöst und wird die auf ungefähr dreiviertel

55) Ber. 39, 3130.

56) Einmal fraktioniertes technisches Thionylchlorid ist rein genug für diesen Zweck. Besthorn, Ber. 39, 2331.

Liter verdünnte Flüssigkeit durch Zugabe von Soda gefällt. Man erhält das Chloromorphid hierbei als farblose, amorphe Substanz in einer Ausbeute von ungefähr 18 g. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Methylalkohol bildet es kleine, farblose Prismen, die bei 193° schmelzen (Knorr: 192°).

In sehr reiner Form erhält man das Chloromorphid auch durch Ausäthern der mit Soda gefällten Lösung und Trocknen des Äthers über geschmolzenem Chlorcalcium. Beim Verdunsten des Äthers scheidet es sich in dicken Kristallkrusten ab.

Mitunter bildet sich, wenn bei der Chlorierung nicht genügend gekühlt wird, nebenbei eine amorphe, farblose Base, die in heifsem Methylalkohol sehr leicht löslich ist und beim Erkalten nicht auskristallisiert, sich aber durch Wasser oder Äther ausfällen läfst. Die qualitative Prüfung ergab, dafs die Verbindung Schwefel enthält. Sie wurde nicht näher untersucht.

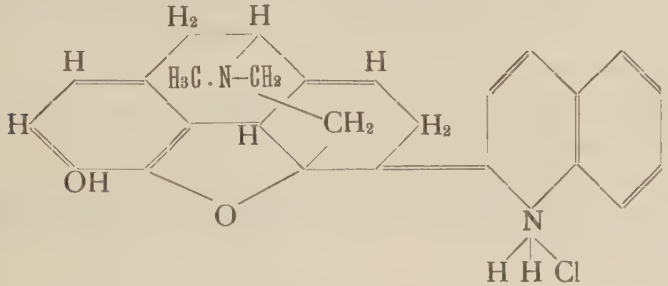
Zur Abspaltung von Chlorwasserstoff aus Chloromorphid bediente ich mich der Einwirkung von Chinolin, Dimethylanilin, Pyridin und Trimethylamin.

Erwärmt man 3 g Chloromorphid mit der gleichen Gewichtsmenge Chinolin zweieinhalb Stunden in einem Reagenzglas im Paraffinbad auf 120°, so entsteht eine klare, tief violett gefärbte Schmelze. Nimmt man eine kleine Probe derselben in verdünnter Salpetersäure auf und gibt Silbernitrat hinzu, so zeigt das reichlich ausfallende Chlorsilber, dafs Abspaltung von Chlorwasserstoff stattgefunden hat.

In absolutem Alkohol löst sich die farbige Schmelze vollständig. Auf Zusatz von wasserfreiem Äther scheidet sich ein violetter, amorpher Niederschlag (1,5 g) aus, der nach dem Absaugen nochmals mit Äther gründlich verrieben werden mufs, um das anhaftende Chinolin zu entfernen. Fällt man das erste Filtrat dieser violetten Substanz mit Gasolin, so erhält man eine weifse, amorphe Fällung (0,5 g), die beim Kochen mit Wasser und mit Natronlauge schon in der Kälte Chinolin abspaltet. Aus dem Filtrat kommt beim Stehen im geschlossenen, nicht evakuierten Exsiccator noch eine kleine Menge eines farblosen, kristallinischen Produktes (zirka 0,5 g), das sich durch seinen Schmelzpunkt als unverändertes Chloromorphid erweist. Alle auf diesem Wege isolierten Substanzen zeigen bei Prüfung mit der Kupferperle nach Bunsen, dafs sie noch Halogen enthalten. Ich konnte auf keine Weise eine halogenfreie, kristallisierte Verbindung gewinnen.

Erwärmt man den zuerst ausfallenden violetten Körper mit verdünnter Salzsäure, so geht er beinahe ganz in Lösung. Das Filtrat wird auf Zugabe von Kochsalz rasch vollkommen entfärbt. Nach dem Abgiefsen der Flüssigkeit von dem an der Gefäfswand haftenden Farbstoff und Lösen des letzteren in absolutem Alkohol, entsteht eine prächtig intensiv violett gefärbte Flüssigkeit, aus der der Farbstoff auf Zusatz von Äther wieder amorph ausfällt. Die Substanz ist lichtempfindlich.

Über die Natur dieser Verbindung läfst sich natürlich wenig Sicheres aussagen. Sehr gut denkbar wäre aber z. B. die Bildung eines Körpers folgender Konstitution, der den sogenannten Cyaninen[57]) entsprechen würde



0,0970 g Subst.: 4,2 ccm N (18°, 724 mm).

$C_{26}H_{24}N_2O_2 . 2\,HCl$. Ber. N 5,74.
Gef. N 4,82.

Zwar liefert die Analyse weniger Stickstoff, als diese Formel verlangt, doch können wegen der Unreinheit des Analysenmaterials daraus keine weiteren Schlüsse gezogen werden.

Wegen der starken Farbstoffbildung und der unvollkommenen Abspaltung des Halogens halte ich diesen Weg für ziemlich aussichtslos zur Darstellung des gesuchten Apomorphins.

Bei den Versuchen mit Chloromorphid und Dimethylanilin fand ich, dafs die Chlorabspaltung noch schwerer vor sich geht. Ich erhielt nach zweieinhalbstündigem Erhitzen auf 120° zum gröfsten Teil unverändertes Chloromorphid zurück. Auch hierbei färbte sich die Schmelze tief dunkel.

---

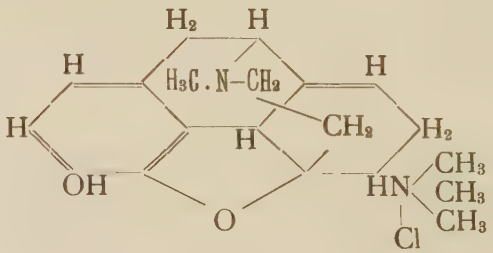
57) Vergl. z. B.: Kaufmann, Ber. 44, 690.

Wenn man Chloromorphid mit Pyridin drei Stunden unter Rückfluſs erwärmt, so wird ebenfalls Chlorwasserstoff abgespalten. Die braune Reaktionsmasse ist in verdünnter Salzsäure leicht löslich; mit Soda fällt aber ein sehr unerfreulich aussehender, amorpher Niederschlag, der zu weiteren Versuchen wenig geeignet erscheint.

Schlieſslich untersuchte ich auch noch die Einwirkung von Trimethylamin auf Chloromorphid. Erhitzt man 3 g Chloromorphid mit 5 ccm einer 33 prozentigen Lösung von Trimethylamin in absolutem Alkohol anderthalb Stunden lang im Einschluſsrohr auf 120° bis 125°, so besteht nach dem Erkalten der Rohrinhalt aus einer dunkelbraunen, schmierigen Flüssigkeit, in der kleine, gutausgebildete prismatische Nadeln verteilt sind. Nach dem Abfiltrieren und Auskochen der kristallisierten Substanz mit absolutem Alkohol erhält man sie in nahezu farbloser Form. Die Ausbeute beträgt 2,6 g aus 6 g Chloromorphid.

Arbeitet man in gröſserer Verdünnung, so bekommt man den Körper überhaupt nicht.

Ich vermute, daſs hier das, durch Addition von Chloromorphid an Trimethylamin gebildete, Monochlormethylat des Dimethylaminomorphids vorliegt:



Das Salz löst sich sehr schwer in fast allen organischen Lösungsmitteln. In Wasser und auch in Eisessig ist es leicht löslich. Die wässerige Lösung färbt sich mit Eisenchlorid im ersten Moment rotbraun, dann bald tief dunkelgrün bis beinahe schwarz. Ammoniakalische Silberlösung wird in der Kälte nicht, wohl aber beim Kochen reduziert.

Die Analysensubstanz wurde erhalten durch Lösen der Verbindung in verdünntem Alkohol und langsames Verdunsten der Lösung im nicht evakuierten Exsiccator über Schwefelsäure. Beim Erhitzen zersetzt sich dieselbe bei 217° unter starkem Aufschäumen.

0,0828 g Subst.: 6,2 ccm N (17°, 729 mm),
0,1454 g Subst.: 0,0790 g AgCl.

$C_{17}H_{18}NO_2 . N(CH_3)_3Cl$. Ber. N 7,73. Cl 9,81.
Gef. N 8,43. Cl 13,44.

Zwar zeigen die Analysenresultate grofse Differenzen mit den theoretischen Werten, doch gibt es meines Erachtens keine andere Formulierung für diese Verbindung als die oben erwähnte. Die Ungenauigkeit der Analysen führe ich zurück auf einen geringen Gehalt der Substanz an Trimethylaminchlorhydrat. In der Tat konnte beim Übergiefsen mit Natronlauge in der Kälte deutlich der Geruch nach Trimethylamin wahrgenommen werden.

Aus dem Filtrat des Rohrinhaltes liefs sich auf keine Weise ein einheitliches, kristallisiertes Präparat gewinnen.

Anhang.

Diäthylaminomorphid.

Eine ähnliche Verbindung, wie das Diäthylaminomorphid, hat schon Vongerichten[58]) im Piperidokodid dargestellt durch Einwirkung von Piperidin auf Chlorokodid.

Man erhält das Diäthylaminomorphid in folgender Weise: 2 g Chloromorphid und 2 g Diäthylamin werden im Einschlufsrohr zwei Stunden lang im Wasserbad auf 100° erwärmt. Beim Erkalten findet man das Rohr durchsetzt mit grofsen, farblosen Kristallblättern von salzsaurem Diäthylamin. Das überschüssige, unveränderte Diäthylamin wird im Vakuum entfernt, dann der Rückstand in verdünnter Salzsäure aufgenommen und die braune Lösung mit Soda fraktioniert gefällt. Die Ausbeute beträgt im Durchschnitt 1,4 g.

Nach zweimaligem Umkristallisieren aus absolutem Alkohol erhält man die Base in vollständig farblosen Prismen vom Schmelzpunkt 203°.

0,2086 g Subst.: 0,5682 g CO_2, 0,1566 g H_2O.
0,1393 g Subst.: 10,2 ccm N (14°, 724 mm).

$C_{17}H_{18}NO_2 . N(C_2H_5)_2$. Ber. C 74,12. H 8,23. N 8,23.
Gef. C 74,29. H 8,40. N 8,20.

Die Verbindung ist leicht löslich in starken Alkalien, sowie in verdünnten Säuren. Sie ist unlöslich in Soda und Ammoniak. Durch langsames Verdunsten der salzsauren Lösung im nicht evakuierten Exsiccator über Ätzkali erhält man ein kristallisiertes Chlorhydrat, das sich bei 268°—269° unter starkem Aufschäumen zersetzt.

58) Ber. 36, 1590.

Aus der salzsauren Lösung fällt Ammoniak die Base mitunter sofort in kristallinischer Form. Eisenchlorid erzeugt in der neutralen Lösung des Chlorhydrates eine schön blaue Färbung. Die Lösung der Base in Natronlauge reduziert ammoniakalische Silberlösung schon in der Kälte.

Durch Erwärmen der Base mit Jodmethyl auf dem Wasserbad und Umkristallisieren des Reaktionsproduktes aus absolutem Alkohol wird das Monojodmethylat vom Zersetzungspunkt 268° erhalten.

0,1803 g Subst.: 0,0868 g AgJ.

$C_{17}H_{18}NO_2 . N(C_2H_5)_2 . CH_3J$. Ber. J 26,31.
Gef. J 26,01.

Mono- und Dichloracetylmorphin.

2 g entwässertes Morphin werden unter Kühlung in einem Reagenzglas mit 4 g Chloracetylchlorid übergossen und darauf zweieinhalb Stunden im Wasserbad auf 100° erhitzt. Es ist zweckmäfsig, einen durchbohrten Gummistopfen mit Chlorcalciumrohr aufzusetzen, um jedes Eindringen von Feuchtigkeit zu verhindern. Die Reaktionsmasse wird in Eiswasser gegeben und aus der klaren Lösung mit Soda die Base gefällt und sofort ausgeäthert und der Äther über Chlorcalcium kurze Zeit getrocknet. Nach einigem Stehen scheidet sich das Dichloracetylmorphin (Schmelzpunkt 135°) kristallinisch aus. In kalter Natronlauge ist es unlöslich.

0,2700 g Subst.: 0,1696 g AgCl (nach Carius).

$C_{17}H_{17}NO_3 . (CO . CH_2Cl)_2$. Ber. Cl 16,21.
Gef. Cl 15,54.

Diese Verbindung ist sehr unbeständig und geht leicht, z. B. schon beim Umkristallisieren aus absolutem Alkohol, in Monochloracetylmorphin über. Es gelingt überhaupt nicht immer, das Dichloracetylderivat zu isolieren.

Chloracetylmorphin stellt farblose Nadeln dar, die sich bei 234° unter starkem Aufschäumen zersetzen. In verdünntem Alkohol ist die Verbindung unlöslich. Beim Kochen mit Alkalien wird die Chloracetylgruppe leicht abgespalten.

0,2868 g Subst.: 9,8 ccm N (15°, 712 mm).
0,2719 g Subst.: 0,1052 g AgCl.

$C_{17}H_{18}NO_3 . CO . CH_2Cl$. Ber. N 3,88. Cl 9,82.
Gef. N 3,78. Cl 9,57.

Monobenzolsulfosäureester des Morphins.

4 g reines Benzolsulfochlorid werden im Reagenzglas zwei Stunden lang mit 2 g Morphin unter Aufsetzung eines Steigrohres auf dem Wasserbad auf 100° erhitzt. Die Schmelze wird unter Erwärmen in verdünnter Salzsäure gelöst und nach dem Erkalten das unveränderte Benzolsulfochlorid durch Ausäthern entfernt. Oft scheidet sich schon hierbei, jedenfalls aber nach längerem Stehen der salzsauren Lösung, das sehr schwer in kaltem Wasser lösliche benzolsulfosaure Salz des Esters in feinen, farblosen, prismatischen Nädelchen aus, die nach dem Umkristallisieren aus heifsem Wasser absolut chlorfrei erhalten werden. Der Schmelzpunkt liegt bei 139° bis 140°. Ausbeute 2,5 g.

0,3024 g Subst.: 0,2360 g $BaSO_4$.

$C_6H_5SO_2 . C_{17}H_{18}NO_3 . C_6H_5SO_3H$. Ber. S 10,97.
Gef. S 10,72.

Die wässerige Lösung zeigt keine Eisenchloridreaktion. Zur Darstellung der freien Base wird das Salz in heifsem Wasser aufgenommen, die Flüssigkeit schnell abgekühlt, mit Soda gefällt und ausgeäthert. Nach dem Trocknen des Äthers über geschmolzenem Chlorcalcium hinterbleibt die Substanz bei langsamem Verdunsten der Lösung in kristallisierter Form. Schmelzpunkt 165°.

0,2990 g Subst.: 0,1629 g $BaSO_4$.

$C_6H_5SO_2 . C_{17}H_{18}NO_3$. Ber. S 7,53.
Gef. S 7,48.

In Natronlauge ist die Base nicht löslich.

Über den Wassergehalt des Morphins.

Im Hinblick auf die im theoretischen Teil dieser Arbeit besprochene „Vinylformel“ für die Morphiumalkaloide schien es mir von Interesse, zu untersuchen, ob getrocknetes Morphin leicht wieder Wasser aufnimmt.

Kleine Proben wasserfreies und wasserhaltiges Morphin wurden aus Sprit umkristallisiert. Die beiden Kristallisationen sahen äufserlich ganz gleich aus. Im Schmelzpunktröhrchen zeigten die Präparate verschiedenes Verhalten; beide fingen bei ungefähr 232° langsam an, sich zu bräunen, das wasserhaltige schmolz bei 245° unter starkem Aufschäumen, das andere ruhig bei 252°, beide unter starker Dunkelfärbung. Die Wasserbestimmung ergab jedoch, dafs auch die getrocknete Substanz beim Umkristallisieren Wasser aufgenommen hatte.

Bei siebenstündigem Erhitzen im Vakuum bei 110° gaben 0,2592 g Subst.: 0,0171 g H_2O.

$C_{17}H_{19}NO_3 . H_2O$. Ber. H_2O 5,94.
Gef. H_2O 6,59.

Wäre beim Umkristallisieren aus Sprit wieder wasserfreies Morphin erhalten worden, so stünde damit auch fest, dafs das Molekül Wasser im Morphin als Konstitutionswasser und nicht als Kristallwasser zu betrachten ist. Allerdings beweist das hier gefundene Ergebnis noch lange nicht, dafs das Gegenteil der Fall sein mufs.

Resultate der pharmakologischen Untersuchung.

Herr Prof. Dr. Faust-Würzburg hatte die Freundlichkeit, mehrere der in dieser Arbeit beschriebenen Morphinderivate auf ihre physiologische Wirksamkeit zu prüfen. Die Untersuchungen lieferten folgendes Ergebnis:

Aminomorphinchlorhydrat: So gut wie unwirksam. Kaninchen vertragen bis 0,7 g subcutan und 0,4 g intravenös ohne jede äufserlich erkennbare Wirkung.

Nitrosomorphin: Keine Morphinwirkung. Bewirkt bei Fröschen Steigerung der Reflexerregbarkeit und Tetanus nach Einverleibung von 3 mgr. Nach dieser Menge erfolgt noch Erholung, während 6 mgr innerhalb 24 Stunden den Tod herbeiführen. Auch nach 10 mgr subcutan waren keine Morphinwirkungen — Lähmung und Narkose — vor Eintritt des Tetanus zu beobachten.

Aminoapomorphin: Verursacht beim Hunde in Mengen von 10 mgr subcutan kein Erbrechen (wie Apomorphin) und auch keinerlei äufserlich erkennbare Wirkung, abgesehen vielleicht von einer sehr geringen Steigerung der Reflexerregbarkeit. Eine Andeutung der Apomorphinwirkung ist bei Fröschen nach gröfseren Dosen manchmal zu beobachten.

Diäthylaminomorphid: Zeigt beim Warmblüter (Kaninchen, Hund) keine Morphinwirkung; es wirkt nicht hypnotisch. Nach gröfseren Dosen zeigen sich Erregungszustände und Störungen in der motorischen Sphäre. Am Frosch treten leichte Lähmungszustände auf, die aber sehr bald wieder verschwinden. Das Jodmethylat ist im Vergleich zum Morphin so gut wie unwirksam. Es tötet Kaninchen (Körpergewicht 2300 g) erst nach subcutaner Einverleibung von 0,2 g infolge von Respirationslähmung.

Benzolsulfomorphin: Wirkt krampferzeugend, ähnlich dem Strychnin.

Lebenslauf.

Ich, Carl Paul August Kappelmeier, evangelischer Konfession, bayerischer Staatsangehöriger, bin geboren am 2. August 1887 zu Amsterdam (Holland) als Sohn des Kaufmannes Wilhelm Kappelmeier. In meiner Geburtsstadt besuchte ich die Volksschule und die Oberrealschule, welche letztere ich im Sommer 1904 mit dem Reifezeugnis verliefs. Daraufhin war ich bis Juli 1906 Schüler der chemisch-technischen Abteilung der jetzt aufgehobenen Kgl. bayer. Industrieschule zu Nürnberg, wo ich auch die Reifeprüfung bestand. Da mir aber weder das Absolutorialzeugnis der Industrieschule, noch auch das holländische Reifezeugnis die Promotion an einer deutschen Universität ermöglichten, entschlofs ich mich, auch noch die Maturitätsprüfung an einer deutschen Oberrealschule abzulegen. Im März 1907 erhielt ich nach halbjährigem Besuch der Oberprima der Kgl. preufs. Oberrealschule zu Aachen das Reifezeugnis. Seit Beginn des Sommersemesters 1907 widmete ich mich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München dem Studium der exakten Naturwissenschaften, hauptsächlich der Chemie und besuchte unter anderem die Vorlesungen und Praktika der Herren Professoren von Baeyer, von Groth, von Röntgen, K. A. Hofmann, O. Dimroth und H. Wieland.